



2025/2091

27.10.2025

REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) 2025/2091 DELLA COMMISSIONE
del 17 ottobre 2025
che stabilisce la buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari conformemente al
regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio
(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE ⁽¹⁾, in particolare l'articolo 93, paragrafo 2,

considerando quanto segue:

- (1) Conformemente al regolamento (UE) 2019/6, i titolari di un'autorizzazione alla fabbricazione («fabbricanti») sono tenuti a rispettare la buona pratica di fabbricazione. La conformità alla buona pratica di fabbricazione è richiesta per la fabbricazione di medicinali veterinari nell'Unione, compresa la fabbricazione di medicinali veterinari destinati all'esportazione, nonché per l'importazione di medicinali veterinari nell'Unione.
- (2) La Commissione deve adottare la buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari applicabile nell'Unione. La buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari applicabile nell'Unione dovrebbe continuare a essere allineata alle pertinenti norme internazionali.
- (3) La fabbricazione di determinati tipi di medicinali veterinari merita un'attenzione particolare. Nella fabbricazione di medicinali veterinari sterili e nella fabbricazione asettica dovrebbero essere applicati requisiti supplementari. Una prova di sterilità del prodotto finale può rilevare la contaminazione solo in misura limitata. Per contro i dati ricavati dai controlli in corso di fabbricazione e dal monitoraggio dei pertinenti parametri di sterilizzazione possono fornire informazioni più accurate e pertinenti a sostegno della garanzia di sterilità del prodotto. Di conseguenza per dimostrare la sterilità non dovrebbe essere possibile affidarsi esclusivamente alle prove finali.
- (4) Anche nella fabbricazione di medicinali veterinari biologici e immunologici dovrebbero essere applicati requisiti supplementari, tra cui misure per proteggere i lavoratori e l'ambiente, nonché requisiti specifici in materia di qualità e tracciabilità per quanto riguarda l'uso di materiali di origine biologica. Nei casi in cui vi sia un processo continuo che va dall'approvvigionamento o dall'isolamento della sostanza attiva da una fonte biologica alla fabbricazione del prodotto finito (ad esempio medicinali veterinari costituiti da cellule, vaccini a base virale o fagi), i requisiti della buona pratica di fabbricazione per le sostanze attive non dovrebbero essere applicati; i requisiti stabiliti nel presente regolamento dovrebbero invece essere applicati all'intero processo di fabbricazione. Il presente regolamento non dovrebbe però applicarsi alla fabbricazione di medicinali veterinari immunologici inattivati, fabbricati da patogeni e antigeni ottenuti da un animale o da animali in un'unità epidemiologica e impiegati per il trattamento di tale animale o tali animali nella stessa unità epidemiologica o per il trattamento di un animale o di animali in un'unità per la quale è stata confermata una correlazione epidemiologica.
- (5) La fabbricazione di medicinali veterinari vegetali, di medicinali veterinari destinati a essere incorporati in mangimi medicati, di medicinali veterinari ectoparassitici per uso esterno, di liquidi, creme e unguenti, gas medicinali e medicinali veterinari in forma di aerosol dosati pressurizzati per inalazione merita un'attenzione specifica. È pertanto necessario stabilire alcuni adeguamenti dei requisiti relativi alla buona pratica di fabbricazione o, se del caso, requisiti supplementari per tali prodotti.

⁽¹⁾ GU L 4 del 7.1.2019, pag. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.

- (6) La fabbricazione di medicinali veterinari omeopatici soggetti a una procedura di registrazione a norma dell'articolo 86, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2019/6 deve rispettare la buona pratica di fabbricazione. I requisiti di cui al presente regolamento dovrebbero essere applicati adattandoli al fatto che tali prodotti non dispongono di un'autorizzazione all'immissione in commercio. Di conseguenza i riferimenti ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero essere intesi, per tali prodotti, come riferimenti ai termini della registrazione.
- (7) Conformemente al regolamento (UE) 2019/6, i certificati di buona pratica di fabbricazione devono essere rilasciati quando è dimostrato il rispetto dei requisiti di cui al presente regolamento. Per non limitare lo sviluppo di nuovi concetti o nuove tecnologie, i fabbricanti dovrebbero essere autorizzati ad applicare approcci alternativi a quelli stabiliti nel presente regolamento solo se possono dimostrare che l'approccio alternativo è in grado di conseguire gli stessi obiettivi e che la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale veterinario, nonché la sua conformità ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sono garantite.
- (8) La buona pratica di fabbricazione dovrebbe essere applicata durante l'intero ciclo di vita del medicinale veterinario, compreso il trasferimento di tecnologia, fino alla cessazione della produzione.
- (9) Affinché possa rispettare la buona pratica di fabbricazione, è necessario che il fabbricante collabori con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Se il fabbricante e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono entità giuridiche diverse, gli obblighi reciproci del fabbricante e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero essere specificati in un accordo tecnico tra le due entità.
- (10) I fabbricanti dovrebbero garantire che i prodotti siano idonei all'uso cui sono destinati, rispettino i requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio e non comportino rischi per gli animali trattati o per l'utilizzatore a causa della qualità inadeguata. Per conseguire tale obiettivo i fabbricanti dovrebbero attuare un sistema di qualità farmaceutica completo.
- (11) Attraverso le verifiche della qualità dei prodotti, i fabbricanti dovrebbero controllare la coerenza dei processi esistenti e l'adeguatezza delle specifiche vigenti, individuare le tendenze e identificare i miglioramenti dei prodotti e dei processi. Se del caso l'esito di tale verifica dovrebbe portare all'attuazione di misure correttive o preventive. Dovrebbero inoltre essere effettuate autoispezioni periodiche per verificare l'efficacia del sistema di qualità farmaceutica.
- (12) Al fine di garantire la qualità dei medicinali veterinari, i fabbricanti dovrebbero disporre di un numero adeguato di membri del personale competenti con responsabilità chiare. A tali membri del personale dovrebbe essere impartita una formazione iniziale e continua pertinente ai compiti assegnati.
- (13) Per garantire la qualità dei medicinali veterinari, i fabbricanti dovrebbero disporre di locali e attrezzature adeguati per la fabbricazione e il controllo dei medicinali veterinari, nonché di locali adeguati per lo stoccaggio di materiali e prodotti. Tali locali e attrezzature dovrebbero essere sottoposti a un'adeguata manutenzione. La qualifica e la convalida dei locali e delle attrezzature, compresi i sistemi e le utenze utilizzati durante la fabbricazione dei medicinali veterinari, dovrebbero costituire un requisito fondamentale della buona pratica di fabbricazione.
- (14) Al fine di garantire la qualità dei medicinali veterinari, i fabbricanti dovrebbero assicurare il mantenimento di norme igieniche adeguate in ogni momento durante il processo di fabbricazione.
- (15) È opportuno definire un sistema di documentazione completo, che costituisca una componente fondamentale del sistema di qualità farmaceutica. Il sistema di documentazione dovrebbe garantire che siano stabilite istruzioni e specifiche adeguate, comprese le pertinenti procedure di controllo e monitoraggio, al fine di garantire la qualità dei medicinali veterinari e la conformità ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il sistema di documentazione dovrebbe garantire altresì che tutte le attività tali da poter incidere direttamente o indirettamente sulla qualità dei medicinali veterinari siano debitamente registrate, e che l'integrità dei dati sia mantenuta per tutto il periodo di conservazione.
- (16) Attraverso la convalida del processo i fabbricanti dovrebbero garantire che gli aspetti critici del processo di fabbricazione siano debitamente controllati, e che sia garantita una produzione uniforme conformemente ai requisiti di qualità stabiliti nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

- (17) È opportuno stabilire requisiti relativi alla manipolazione dei materiali e dei prodotti, alla qualifica dei fornitori, alla prevenzione della contaminazione crociata e alle operazioni di confezionamento.
- (18) È opportuno attuare procedure di controllo della qualità per garantire che i materiali non siano rilasciati per l'uso e che i prodotti non siano rilasciati per la fornitura fino a quando la loro qualità non sia stata verificata. Di per sé il controllo della qualità dovrebbe comprendere il campionamento, le specifiche e le prove, nonché le misure organizzative, la documentazione e le procedure di rilascio.
- (19) La correttezza del campionamento è essenziale per garantire la qualità dei medicinali veterinari. È necessario conservare i campioni di riferimento e i controcampioni per tenere traccia del lotto di prodotto finito o dei lotti di materiali utilizzati nella fabbricazione del medicinale veterinario e a fini di valutazione in caso di indagini sulla qualità.
- (20) Per garantire la qualità dei medicinali veterinari e la conformità ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i fabbricanti dovrebbero effettuare prove di rilascio dei lotti e controlli in corso di fabbricazione. È inoltre opportuno attuare un programma di stabilità continua.
- (21) A determinate condizioni le prove in tempo reale e le prove di rilascio parametrico dovrebbero essere accettabili.
- (22) Dovrebbe essere fornita una descrizione dettagliata del processo di certificazione da parte della persona qualificata e del rilascio dei lotti. Nel caso di medicinali veterinari fabbricati al di fuori dell'Unione, il processo di certificazione dovrebbe essere considerato la fase finale del processo di fabbricazione che precede l'effettiva immissione sul mercato.
- (23) Per evitare che l'uso di sistemi informatizzati aumenti i rischi attinenti alla qualità dei medicinali veterinari, è opportuno stabilire alcuni requisiti per l'uso di tali sistemi.
- (24) Per evitare che l'esternalizzazione delle attività relative alla fabbricazione e al controllo dei medicinali veterinari aumenti i rischi attinenti alla qualità del prodotto, è opportuno stabilire determinati requisiti. In particolare l'esternalizzazione dovrebbe avvenire per iscritto, definendo chiaramente le responsabilità di ciascuna parte.
- (25) Per individuare e affrontare rapidamente i problemi di qualità, i fabbricanti dovrebbero istituire un sistema per registrare i presunti difetti di qualità e i reclami riguardanti la qualità e indagare in merito. È altresì opportuno stabilire procedure per trattare i richiami.
- (26) È opportuno fissare requisiti specifici per l'uso delle radiazioni ionizzanti nella fabbricazione di medicinali veterinari.
- (27) Sebbene i requisiti relativi alla buona pratica di fabbricazione di cui al presente regolamento rimangano allineati ai requisiti applicabili di cui alla direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio⁽²⁾, è opportuno concedere alle autorità competenti e ai portatori di interessi il tempo necessario per prendere conoscenza delle disposizioni del presente regolamento. L'applicazione del presente regolamento dovrebbe di conseguenza essere differita.
- (28) Le misure previste dal presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali veterinari,

(²) Direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari (GU L 311, 28.11.2001, pag. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

CAPO I

DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 1

Oggetto e ambito di applicazione

1. Il presente regolamento stabilisce i requisiti in materia di buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari.
2. La fabbricazione di medicinali veterinari sterili e la fabbricazione asettica sono conformi ai requisiti supplementari di cui all'allegato I.
3. La fabbricazione di medicinali veterinari biologici e immunologici è conforme ai requisiti supplementari di cui all'allegato II. Il presente regolamento tuttavia non si applica ai medicinali veterinari immunologici inattivati fabbricati con patogeni e antigeni ottenuti da un animale o da animali in un'unità epidemiologica e impiegati per il trattamento di tale animale o tali animali nella stessa unità epidemiologica o per il trattamento di un animale o di animali in un'unità per la quale è stata confermata una correlazione epidemiologica.
4. Requisiti supplementari e adeguamenti specifici ai requisiti di cui al presente regolamento sono stabiliti nell'allegato III per i medicinali veterinari seguenti:
 - (a) i medicinali veterinari vegetali;
 - (b) i medicinali veterinari destinati a essere incorporati in mangimi medicati;
 - (c) i medicinali veterinari ectoparassitici per applicazione esterna;
 - (d) i liquidi, le creme e gli unguenti;
 - (e) i gas medicinali;
 - (f) gli aerosol dosati pressurizzati per inalazione.
5. Sebbene il rispetto dei requisiti di cui al presente regolamento dimostri la conformità alla buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari, possono essere applicati approcci alternativi ai requisiti di cui al presente regolamento qualora sia debitamente giustificato che l'approccio alternativo è in grado di conseguire gli stessi obiettivi e che sono garantite la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale veterinario in questione come pure la conformità ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 2

Definizioni

Ai fini del presente regolamento si applicano le definizioni seguenti:

- (1) «sistema di qualità farmaceutica»: la somma di tutte le misure messe in atto nel quadro del processo di fabbricazione per garantire che i medicinali siano della qualità richiesta per l'uso cui sono destinati;
- (2) «gestione dei rischi attinenti alla qualità»: un processo sistematico, applicato sia proattivamente che a posteriori, per la valutazione, il controllo, la comunicazione e la verifica dei rischi attinenti alla qualità di un medicinale veterinario nell'arco di tutta la vita del prodotto;
- (3) «sito di fabbricazione»: un sito che svolge una qualsiasi delle attività per le quali è richiesta un'autorizzazione alla fabbricazione conformemente all'articolo 88, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2019/6;

- (4) «lotto»: una quantità definita di materiali o di prodotto che sono sottoposti allo stesso processo o agli stessi processi in modo che se ne possa presumere l'omogeneità. Ai fini del controllo del prodotto finito, per lotto di un medicinale veterinario si intende l'insieme delle unità di una forma farmaceutica che provengono da una stessa massa iniziale di materiali e che sono state sottoposte a una singola serie di operazioni di fabbricazione o a una singola operazione di sterilizzazione o, nel caso di un processo di produzione continuo, l'insieme delle unità fabbricate in un periodo di tempo determinato. In caso di fabbricazione continua, un lotto corrisponde a una frazione definita della produzione, caratterizzata dalla sua omogeneità prevista;
- (5) «prodotto sfuso»: qualsiasi prodotto che abbia completato tutte le fasi di lavorazione ad eccezione del confezionamento finale;
- (6) «prodotto intermedio»: un materiale parzialmente lavorato che deve essere sottoposto a ulteriori fasi di fabbricazione prima di diventare un prodotto sfuso;
- (7) «prodotto finito»: un medicinale veterinario che è stato sottoposto a tutte le fasi della produzione, compreso il confezionamento nel contenitore finale;
- (8) «confezionamento»: tutte le operazioni, compresi il riempimento (ad eccezione del riempimento sterile) e l'etichettatura, alle quali deve essere sottoposto un prodotto sfuso per diventare un prodotto finito;
- (9) «materiale di confezionamento»: qualsiasi materiale utilizzato nel confezionamento di un medicinale veterinario, escluso qualsiasi confezionamento esterno utilizzato per il trasporto o la spedizione. Il materiale di confezionamento può riguardare il confezionamento primario o il confezionamento esterno;
- (10) «controlli in corso di fabbricazione»: i controlli effettuati durante la produzione al fine di monitorare e, se necessario, adeguare il processo per garantire che il prodotto risulti conforme alle specifiche richieste. Il monitoraggio ambientale e i controlli delle attrezzature rientrano tra i controlli in corso di fabbricazione;
- (11) «qualifica»: il processo atto a dimostrare che entità, locali, attrezzature, utenze, sistemi o materiali sono idonei al compito previsto e in grado di produrre i risultati attesi;
- (12) «convalida»: il processo atto a dimostrare che un metodo o un processo è idoneo all'uso previsto;
- (13) «campione di riferimento»: un campione di un lotto di materiali utilizzati nella fabbricazione di un medicinale veterinario o di un prodotto finito, conservato per essere sottoposto ad analisi, se necessario, durante il periodo di validità del lotto in questione;
- (14) «controcampione»: un campione di un'unità completamente confezionata proveniente da un lotto di prodotto finito, conservato a fini di identificazione;
- (15) «riprocessamento»: il trattamento della totalità o di una parte di un lotto di prodotto di qualità inaccettabile a partire da una determinata fase della produzione, in modo da renderne la qualità accettabile mediante una o più operazioni supplementari;
- (16) «area»: uno spazio. Un insieme specifico di locali all'interno di un edificio associati alla fabbricazione di uno o più prodotti dotato di un'unità di trattamento dell'aria comune è considerato un'area unica;
- (17) «area pulita»: un'area progettata, mantenuta e controllata in modo tale da evitare la contaminazione microbiologica e particellare;
- (18) «area contenuta»: un'area progettata (inclusi il trattamento e la filtrazione dell'aria), mantenuta e controllata in modo tale da evitare la contaminazione dell'ambiente esterno da parte di agenti biologici o di altro tipo;
- (19) «area segregata»: un'area all'interno di un sito di fabbricazione che dispone di stoccaggio separato, di una sala di produzione separata con sistema HVAC (riscaldamento, ventilazione e condizionamento dell'aria) separato, di impianti dedicati riservati esclusivamente alla produzione di un tipo di prodotto con un profilo di rischio specifico e che prevede restrizioni ai movimenti del personale e delle attrezzature;

- (20) «camera di equilibrio»: uno spazio chiuso con porte interbloccanti, costruito per mantenere il controllo della pressione dell'aria tra locali adiacenti (generalmente caratterizzati da standard di pulizia dell'aria diversi). Scopo di una camera di equilibrio è impedire l'ingresso di particolato e la contaminazione da microrganismi da un'area meno controllata. «Passa materiali» ha lo stesso significato di «camera di equilibrio», ma è generalmente di dimensioni inferiori;
- (21) «sistema chiuso»: un sistema progettato e gestito in modo tale da evitare l'esposizione del prodotto o del materiale all'ambiente del locale. In un sistema chiuso possono essere introdotti materiali, ma l'aggiunta deve avvenire in modo tale da evitare l'esposizione del prodotto all'ambiente del locale (ad esempio mediante connettori sterili o sistemi di fusione). Può essere necessario aprire un sistema chiuso (ad esempio per installare un filtro o realizzare una connessione), che però deve essere riportato allo stato chiuso attraverso una fase di sanificazione o sterilizzazione prima dell'uso;
- (22) «contaminazione crociata»: la contaminazione di un materiale o di un prodotto con un altro materiale o prodotto;
- (23) «isolatore»: un involucro che può essere sottoposto a bio-decontaminazione riproducibile dell'interno, con una zona di lavoro interna che soddisfa le condizioni di classe A, e che assicura un isolamento continuo e assoluto del suo interno dall'ambiente esterno (ad esempio l'aria della camera bianca circostante e il personale). Esistono due tipi principali di isolatori:
- (a) i sistemi isolatori chiusi, che evitano la contaminazione dell'interno dell'isolatore dall'esterno consentendo il trasferimento di materiali mediante connessioni asettiche alle attrezzature ausiliarie, anziché utilizzare aperture verso l'ambiente circostante. I sistemi chiusi rimangono sigillati durante le operazioni;
 - (b) i sistemi isolatori aperti, che sono progettati per consentire l'ingresso o l'uscita continui o semi-continui di materiali durante le operazioni attraverso una o più aperture. Le aperture sono progettate (ad esempio con misure come la sovrappressione continua) in modo da evitare l'ingresso di contaminanti esterni nell'isolatore;
- (24) «produzione a campagna»: la fabbricazione di una serie di lotti dello stesso prodotto in sequenza in un determinato periodo di tempo, seguita dal rigoroso rispetto di misure di controllo prestabilite prima del passaggio a un altro prodotto. Nella produzione a campagna è possibile utilizzare le stesse attrezzature per prodotti distinti, a condizione che siano applicate adeguate misure di controllo;
- (25) «lavorazione/fabbricazione asettica»: attività di lavorazione o di fabbricazione svolte in condizioni che impediscono la contaminazione;
- (26) «quarantena»: l'isolamento (fisico o tramite altri mezzi efficaci) di materiali o di prodotti intermedi, sfusi o finiti in attesa che si decida se approvarli o scartarli;
- (27) «riconciliazione»: un confronto, effettuato tenendo debitamente conto delle normali variazioni, tra i quantitativi teorici e quelli effettivi di prodotto ottenuto o di materiali impiegati;
- (28) «bracketing»: l'approccio in base al quale sono sottoposti a prova o convalidati solo gli estremi di determinati fattori predeterminati. La progettazione presuppone che la convalida di qualsiasi livello intermedio sia supportata dalle prove o dalla convalida degli estremi;
- (29) «matrixing»: l'approccio in cui un sottoinsieme del numero totale di campioni possibili per tutte le combinazioni di fattori è sottoposto a prova in un determinato momento e un altro sottoinsieme di campioni è sottoposto a prova per tutte le combinazioni di fattori in un momento successivo. Si presume che i risultati di ciascun sottoinsieme di campioni siano rappresentativi di tutti i campioni in un dato momento;
- (30) «firmato»: riferito alla registrazione del singolo individuo che ha effettuato una determinata azione o verifica. Tale registrazione può consistere in una sigla, una firma autografa completa, un sigillo personale o una firma elettronica avanzata quale definita all'articolo 3, punto 11), del regolamento (UE) n. 910/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽³⁾.

⁽³⁾ Regolamento (UE) n. 910/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 luglio 2014, in materia di identificazione elettronica e servizi fiduciari per le transazioni elettroniche nel mercato interno e che abroga la direttiva 1999/93/CE (GU L 257 del 28.8.2014, pag. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

*Articolo 3***Ruolo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per quanto riguarda la buona pratica di fabbricazione**

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che le specifiche e le istruzioni presentate al fabbricante siano conformi ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Le modifiche delle specifiche o delle istruzioni necessarie per conformarsi a una variazione nei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono immediatamente notificate al fabbricante.
2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica rapidamente al fabbricante qualsiasi informazione pertinente al processo di fabbricazione, nonché qualsiasi informazione rilevante che possa incidere sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale veterinario. A sua volta il fabbricante comunica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tutte le informazioni raccolte nel contesto delle attività di fabbricazione pertinenti per la qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale veterinario.
3. Qualora sia un'entità diversa dal fabbricante, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio valuta i risultati della verifica della qualità del prodotto di cui all'articolo 6 e l'eventuale necessità di attuare misure appropriate.
4. Gli obblighi del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del fabbricante, nonché gli obblighi reciproci fra le due entità, sono definiti per iscritto.

CAPO II

SISTEMA DI QUALITÀ FARMACEUTICA*Articolo 4***Attuazione di un sistema di qualità farmaceutica**

1. I fabbricanti dispongono di un sistema di qualità farmaceutica completo progettato per garantire la qualità dei medicinali veterinari.
2. La conformità alla buona pratica di fabbricazione e ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio costituisce un elemento essenziale del sistema di qualità farmaceutica.

*Articolo 5***Requisiti relativi al sistema di qualità farmaceutica**

1. La progettazione del sistema di qualità farmaceutica è basata sui seguenti principi di gestione dei rischi:
 - (a) la valutazione dei rischi attinenti alla qualità è basata sulle conoscenze scientifiche, sull'esperienza relativa al processo e in ultima analisi sui collegamenti con la protezione dell'utilizzatore e la sicurezza degli animali trattati;
 - (b) l'intensità degli sforzi, la formalizzazione e la documentazione del processo di gestione dei rischi attinenti alla qualità sono commisurati al livello del rischio.
2. Sebbene alcuni aspetti possano riguardare l'intera impresa, il sistema di qualità farmaceutica è sviluppato e attuato a livello di sito.
3. Nello sviluppo di un sistema di qualità farmaceutica o nella modifica di un sistema esistente sono prese in considerazione le dimensioni dell'impresa e la complessità delle attività pertinenti. L'alta dirigenza ha la responsabilità ultima di garantire l'efficacia del sistema di qualità farmaceutica, e a tal fine assicura l'assegnazione di risorse adeguate.
4. Il sistema di qualità farmaceutica è debitamente documentato e la sua efficacia è monitorata.

5. Il sistema di qualità farmaceutica garantisce che:
- (a) vi sia un numero adeguato di membri del personale con le qualifiche necessarie e un'adeguata formazione e vi sia una chiara ripartizione delle responsabilità, comprese le responsabilità gestionali;
 - (b) i locali e le attrezzature siano adatti all'uso previsto e siano sottoposti a un'adeguata manutenzione;
 - (c) vi sia un sistema di documentazione idoneo tale da garantire la compilazione di specifiche adeguate per i materiali utilizzati nella fabbricazione del medicinale veterinario, del prodotto intermedio, del prodotto sfuso e del prodotto finito, la chiara definizione di procedure di produzione e per il controllo della qualità, nonché la conservazione di registrazioni adeguate;
 - (d) siano predisposte modalità di selezione e monitoraggio dei fornitori;
 - (e) il processo di fabbricazione sia sistematicamente verificato per garantire che sia in grado di fornire costantemente un prodotto della qualità richiesta, conformemente alle specifiche pertinenti e ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
 - (f) siano effettuati controlli adeguati sui prodotti intermedi, nonché eventuali altri controlli in corso di fabbricazione e convalide;
 - (g) i medicinali veterinari non siano venduti o forniti prima che una persona qualificata abbia certificato che ciascun lotto di produzione sia stato prodotto e controllato conformemente ai requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio e alla buona pratica di fabbricazione;
 - (h) i risultati del monitoraggio dei prodotti e dei processi siano presi in considerazione nel contesto del rilascio dei lotti e dell'indagine sulle deviazioni;
 - (i) i difetti di qualità, le deviazioni e altri problemi o eventi inconsueti che possono incidere sulla qualità del medicinale veterinario siano individuati quanto prima, le cause siano esaminate e siano adottate le opportune misure correttive e/o preventive. L'efficacia di tali misure è monitorata e valutata;
 - (j) siano predisposte modalità per la valutazione prospettica delle modifiche previste e la loro approvazione prima dell'attuazione, tenendo conto dei requisiti normativi applicabili, nonché per la valutazione delle modifiche attuate (controllo delle modifiche);
 - (k) siano attuati processi per assicurare un'adeguata gestione delle attività esternalizzate;
 - (l) le conoscenze relative al prodotto e alla sua fabbricazione siano debitamente gestite durante l'intero ciclo di vita del medicinale veterinario, in particolare nel contesto del trasferimento di attività e dell'attuazione di modifiche al processo di fabbricazione o alle procedure di controllo;
 - (m) esista un processo di autoispezione e/o audit della qualità per valutare regolarmente l'efficacia del sistema di qualità farmaceutica.

Articolo 6

Verifiche della qualità del prodotto

1. Le verifiche della qualità del prodotto sono effettuate e documentate ogni anno per ciascun medicinale veterinario, tenendo conto delle verifiche precedenti, e comprendono almeno una verifica degli elementi seguenti:
- (a) i materiali utilizzati nel processo di fabbricazione, in particolare quelli provenienti da nuove fonti;
 - (b) la tracciabilità della catena di fornitura delle sostanze attive;
 - (c) i controlli in corso di fabbricazione critici e i risultati del prodotto finito;
 - (d) tutti i lotti che non hanno rispettato le specifiche stabilite e la relativa indagine;
 - (e) le deviazioni o le non conformità significative, la relativa indagine e l'efficacia delle conseguenti azioni correttive e preventive adottate;
 - (f) le modifiche apportate al processo di fabbricazione o ai metodi analitici;
 - (g) le variazioni dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, aventi un impatto sulla qualità, che sono state presentate, approvate o rifiutate, nonché una verifica degli obblighi successivi all'immissione in commercio che incidono sulla qualità, compresi quelli relativi ai medicinali veterinari destinati esclusivamente all'esportazione;

- (h) i risultati del programma di monitoraggio della stabilità e le eventuali tendenze negative;
- (i) le restituzioni, i reclami e i richiami relativi alla qualità e le indagini effettuate all'epoca;
- (j) l'adeguatezza di eventuali altre azioni correttive precedenti relative a prodotti, processi o attrezzature;
- (k) lo stato di qualifica delle attrezzature e delle utenze pertinenti, quali HVAC, acqua o gas compressi;
- (l) eventuali accordi contrattuali per attività esternalizzate al fine di garantirne l'aggiornamento.

2. Sono stabilite procedure per lo svolgimento e la valutazione delle verifiche della qualità del prodotto, la cui efficacia è verificata durante le autoispezioni di cui all'articolo 7. Le verifiche della qualità del prodotto possono essere raggruppate per tipo di prodotto (ad esempio forme di dosaggio solide, forme di dosaggio liquide, prodotti sterili), se ciò è giustificato dal punto di vista scientifico.

3. Si valutano i risultati della verifica della qualità del prodotto e se siano necessarie azioni correttive e/o preventive oppure un'eventuale nuova convalida. Se del caso sono prese in considerazione opportunità di miglioramento della qualità.

Articolo 7

Autoispezione

1. Sono effettuate autoispezioni per monitorare l'attuazione delle disposizioni riguardanti il personale, i locali, le attrezzature, la documentazione, la produzione, il controllo della qualità e il rilascio dei lotti e le modalità di trattamento dei reclami e dei richiami relativi alla qualità, al fine di verificarne l'idoneità a garantire che i medicinali veterinari soddisfino le norme di qualità richieste e rispettino i termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la buona pratica di fabbricazione.
2. Le autoispezioni sono effettuate a intervalli predefiniti da persone non coinvolte nelle attività sottoposte ad audit.
3. Le autoispezioni sono registrate. Le relazioni comprendono le osservazioni formulate e, se del caso, le proposte di misure correttive. Le azioni intraprese successivamente sono anch'esse registrate.

Articolo 8

Verifica da parte della dirigenza

Si procede a una verifica periodica del funzionamento del sistema di qualità farmaceutica, con la partecipazione dell'alta dirigenza, per individuare le opportunità di miglioramento dei medicinali veterinari, del processo di fabbricazione e del sistema stesso.

CAPO III

PERSONALE

Articolo 9

Requisiti generali per il personale

1. In ciascun sito di fabbricazione è presente un numero sufficiente di membri del personale in possesso delle qualifiche e dell'esperienza pratica necessarie, alla luce delle operazioni previste. Le responsabilità individuali dei membri del personale sono chiaramente definite.
2. Il personale chiave, comprese le persone qualificate di cui all'articolo 97 del regolamento (UE) 2019/6, il capo produzione, il capo del controllo qualità e, se del caso, il capo della garanzia della qualità o il capo dell'unità qualità, è nominato dall'alta dirigenza. Tale personale dispone di risorse sufficienti per svolgere i propri compiti.

3. I compiti del personale chiave sono chiaramente definiti nel mansionario. I rapporti gerarchici sono stabiliti in un organigramma. Non vi sono lacune né sovrapposizioni ingiustificate. Il capo produzione si assume la responsabilità delle attività di cui al capo VI, nonché della formazione del personale e della qualifica e manutenzione delle attrezzature e dei locali utilizzati per la produzione. Il capo del controllo qualità è responsabile delle operazioni di controllo della qualità di cui al capo VII, nonché della formazione del personale.

4. Il capo produzione e il capo del controllo qualità sono indipendenti l'uno dall'altro. Nelle grandi organizzazioni può essere necessario delegare alcuni dei loro compiti. Tale delega non implica tuttavia una delega di responsabilità. A seconda delle dimensioni e della struttura organizzativa dell'impresa, può inoltre essere nominato un capo della garanzia della qualità o un capo dell'unità qualità distinto. In tal caso le responsabilità del capo produzione e del capo del controllo qualità possono essere condivise con il capo della garanzia della qualità o con il capo dell'unità qualità.

5. I consulenti dispongono di un'istruzione, di una formazione e di un'esperienza adeguate per offrire consulenza sul tema per il quale si ricorre alla loro opera. Sono conservate le registrazioni delle qualifiche e del tipo di servizio fornito dai consulenti.

Articolo 10

Formazione

1. Tutto il personale riceve una formazione iniziale e continua attinente ai compiti assegnati. È impartita una formazione sul sistema di qualità farmaceutica e sulla buona pratica di fabbricazione al personale che, per svolgere i propri compiti, deve accedere alle aree di produzione e di stoccaggio o ai laboratori di controllo, nonché per altro personale le cui attività possono incidere sulla qualità del prodotto. Il personale che lavora in aree in cui la contaminazione costituisce un pericolo, come le aree pulite o le aree in cui sono manipolati materiali altamente attivi, tossici, infettivi o sensibilizzanti, riceve una formazione specifica. La formazione comprende anche i programmi di igiene di cui all'articolo 11.

2. L'efficacia pratica della formazione è valutata periodicamente. Le registrazioni relative alla formazione sono conservate.

Articolo 11

Igiene

1. Sono istituiti programmi di igiene dettagliati adeguati alle diverse esigenze all'interno del sito di fabbricazione. Tali programmi comprendono procedure relative alla salute, alle pratiche igieniche e agli indumenti del personale. Particolare attenzione è dedicata alle misure igieniche necessarie per la fabbricazione di preparati sterili e biologici. Ogni persona che entri nelle aree di produzione e di controllo segue rigorosamente le procedure igieniche.

2. Il personale fruisce di una visita medica al momento dell'assunzione, nonché del successivo monitoraggio sanitario proporzionato ai rischi derivanti dalle caratteristiche specifiche del prodotto fabbricato e dai compiti del personale. Il personale è incoraggiato a dichiarare al fabbricante condizioni di salute che possono essere rilevanti per la qualità dei prodotti.

3. Per quanto possibile nessuna persona affetta da una malattia infettiva o con lesioni aperte in sedi esposte del corpo partecipa alla fabbricazione di medicinali veterinari.

4. Ogni persona che entri nelle aree di fabbricazione indossa indumenti protettivi, adeguati alle operazioni da effettuare, da cambiare all'occorrenza. Gli indumenti e la loro qualità sono appropriati per il processo e la classe dell'area di lavoro. Sono indossati in modo da proteggere l'operatore e il prodotto dal rischio di contaminazione.

5. È evitato il contatto diretto tra le mani dell'operatore e il prodotto esposto, nonché con qualsiasi parte delle attrezzature che entri in contatto con il prodotto.

6. È vietato mangiare, bere, masticare o fumare, o conservare alimenti, bevande, prodotti da fumo o medicinali per uso personale nelle aree di produzione e stoccaggio. È altresì vietata qualsiasi pratica non igienica all'interno dell'area di fabbricazione o in qualsiasi altra area in cui il prodotto potrebbe subire effetti negativi.

7. I visitatori o il personale non formato non sono generalmente ammessi nelle aree di produzione o di controllo della qualità. Se la loro presenza è inevitabile, i visitatori o il personale non formato ricevono informazioni preliminari, in particolare per quanto riguarda l'igiene personale e gli indumenti protettivi prescritti, e sono attentamente sorvegliati.

CAPO IV

LOCALI E ATTREZZATURE

Articolo 12

Requisiti generali per i locali

1. I locali utilizzati per la fabbricazione o l'importazione di medicinali veterinari sono idonei alle operazioni previste. In particolare i locali sono progettati o ristrutturati, attrezzati, utilizzati, puliti e sottoposti a manutenzione in modo da ridurre al minimo le possibilità di contaminazione da agenti estranei, contaminazione crociata, rischio di errori e qualsiasi effetto negativo sulla qualità dei prodotti.

2. I locali sono progettati e attrezzati in modo da offrire la massima protezione contro l'ingresso di insetti, roditori o altri animali. Sono attuate misure per impedire l'ingresso di persone non autorizzate.

3. Le aree di produzione, stoccaggio e controllo della qualità non sono utilizzate come zone di passaggio dal personale che non lavora in tali aree.

Articolo 13

Aree di produzione

1. La progettazione e l'utilizzo adeguati dei locali evitano la contaminazione crociata. Le misure per prevenire la contaminazione crociata sono commisurate ai rischi. Per valutare e controllare i rischi sono utilizzati i principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità.

2. A seconda del livello di rischio e sulla base dei risultati di una valutazione della gestione dei rischi attinenti alla qualità, potrebbe essere necessario destinare a un particolare prodotto, o a una particolare classe di prodotti, locali e attrezzature specifici per le operazioni di fabbricazione o di confezionamento. Sono necessari locali dedicati quando un rischio non può essere adeguatamente controllato mediante misure operative o tecniche.

3. La configurazione dei locali consente che la produzione avvenga in aree collegate secondo un ordine logico corrispondente alla sequenza delle operazioni e al livello di pulizia richiesto.

4. La disposizione dello spazio di lavoro e di stoccaggio in corso di fabbricazione è idonea a ridurre al minimo il rischio di confusione tra i diversi prodotti o i loro componenti, a evitare la contaminazione crociata e a ridurre al minimo il rischio di omissione o applicazione errata di una delle fasi di fabbricazione o di controllo.

5. Se i materiali utilizzati nella produzione di un medicinale veterinario, di un prodotto intermedio o di un prodotto sfuso sono esposti all'ambiente, le superfici interne dell'area (pareti, pavimenti e soffitti) sono lisce, prive di fessure e di giunti aperti, non disperdono particolato e consentono una pulizia e, se necessario, una disinfezione facili ed efficaci.

6. Le tubazioni, i dispositivi di illuminazione, i punti di ventilazione e altri servizi sono progettati e ubicati in modo da evitare la creazione di recessi difficili da pulire. Nella misura del possibile sono accessibili per la manutenzione dall'esterno delle aree di fabbricazione.
7. Gli scarichi sono di dimensioni adeguate e sono provvisti di pozzetti sifonati. Le canalette aperte sono evitate ove possibile, ma se si rendono necessarie sono poco profonde per facilitarne la pulizia e la disinfezione.
8. Le aree di produzione dispongono di una ventilazione efficace, con impianti di controllo dell'aria (compresa la temperatura e, se necessario, l'umidità e la filtrazione) adeguati ai prodotti manipolati, alle operazioni effettuate al loro interno e all'ambiente esterno.
9. Nei casi in cui sia prodotta polvere (ad esempio durante le operazioni di campionamento, pesatura, miscelatura e lavorazione, nonché durante il confezionamento di prodotti secchi) sono adottate misure specifiche per evitare la contaminazione crociata e facilitare la pulizia.

Articolo 14

Aree di controllo della qualità

1. Le aree di controllo della qualità sono generalmente separate dalle aree di produzione. I laboratori che servono a controllare sostanze biologiche e microbiologiche e radioisotopi sono inoltre separati l'uno dall'altro. I controlli in corso di fabbricazione possono tuttavia essere effettuati all'interno dell'area di produzione a condizione che non comportino alcun rischio per i prodotti.
2. Le aree di controllo della qualità sono progettate in modo da essere idonee alle operazioni in esse effettuate. Durante le prove è predisposto uno spazio sufficiente per evitare confusioni e contaminazioni crociate. Sono disponibili spazi adeguati per conservare i campioni e le relative registrazioni. Può inoltre risultare necessario prevedere locali separati per proteggere strumenti sensibili da vibrazioni, interferenze elettriche, umidità o qualsiasi altra condizione che possa avere un impatto negativo sulle loro prestazioni.
3. Sono adottate precauzioni speciali nelle aree di controllo della qualità in cui sono manipolate sostanze pericolose quali campioni biologici.

Articolo 15

Aree di stoccaggio

1. Le aree di stoccaggio hanno una capacità sufficiente a consentire lo stoccaggio ordinato delle varie categorie di materiali e prodotti, compresi i prodotti in quarantena e i prodotti rilasciati, respinti, restituiti o richiamati.
2. Le aree di ricevimento e di spedizione proteggono materiali e prodotti dalle condizioni meteorologiche. Le aree di ricevimento sono progettate e attrezzate in modo tale da consentire all'occorrenza la pulizia dei contenitori dei materiali in arrivo prima dello stoccaggio.
3. I materiali o i prodotti che presentano un rischio specifico sono conservati in aree sicure.
4. Se lo stato di quarantena è assicurato dallo stoccaggio in aree separate, queste aree sono chiaramente indicate e accessibili soltanto al personale autorizzato. Qualunque sistema che sostituisca la quarantena fisica deve offrire un grado equivalente di sicurezza.
5. Sono previste aree separate per lo stoccaggio di materiali o prodotti respinti, richiamati o restituiti. Qualora abbia luogo nell'area di stoccaggio, il campionamento è effettuato in modo da escludere la contaminazione, anche crociata.

Articolo 16

Aree complementari

1. I locali di riposo e di ristoro sono separati dalle aree di produzione, stoccaggio e controllo della qualità. I servizi igienici non comunicano direttamente con le aree di produzione, stoccaggio o controllo della qualità.

2. Nella misura del possibile le officine per la manutenzione sono separate dalle aree di produzione. Qualora siano conservati nell'area di produzione, parti di ricambio e utensili sono tenuti in locali o scomparti riservati a tale uso.
3. Gli animali sono alloggiati in aree separate, con ingresso e impianti di trattamento dell'aria separati.

Articolo 17

Controlli della temperatura e dell'ambiente

1. Le condizioni di illuminazione, temperatura, umidità e ventilazione sono adeguate e tali da non influire negativamente, in modo diretto o indiretto, sui medicinali veterinari durante la fabbricazione e lo stoccaggio, né sul corretto funzionamento delle attrezzature. Se sono richieste condizioni particolari (ad esempio temperatura o umidità), tali condizioni sono specificate e monitorate.
2. Nel sito di fabbricazione sono applicate misure adeguate per monitorare i principali parametri ambientali.

Articolo 18

Attrezzature

1. Le attrezzature utilizzate nelle operazioni di produzione o di controllo sono appropriate alla destinazione d'uso e non presentano alcun pericolo per il prodotto. Le parti delle attrezzature di produzione che entrano in contatto con il prodotto non hanno proprietà reattive, additive, di adsorbimento o assorbimento indesiderate, tali da incidere sulla qualità del prodotto.
2. Le attrezzature essenziali per la qualità dei prodotti sono oggetto di una qualifica adeguata.
3. Le bilance e le attrezzature di misurazione hanno una portata e una precisione adeguate a garantire l'accuratezza delle operazioni di pesatura.
4. Il funzionamento e la manutenzione delle attrezzature sono tali da ridurre al minimo il rischio di errori e da evitare contaminazioni, anche crociate, e in genere effetti avversi sulla qualità del prodotto.
5. Le attrezzature sono tarate, ispezionate o controllate, a seconda dei casi, a intervalli definiti per garantire prestazioni adeguate. Nel caso dei sistemi informatizzati, i controlli comprendono una valutazione della capacità del sistema di garantire l'integrità dei dati. Sono conservate registrazioni adeguate di tali controlli. Ulteriori requisiti relativi all'uso dei sistemi informatizzati figurano nell'allegato IV.
6. Le attrezzature sono pulite adeguatamente per evitare il rischio di contaminazione dei prodotti. Le procedure di pulizia o decontaminazione sono indicate dettagliatamente per iscritto, in modo da garantire che le attrezzature per la pulizia non diventino una fonte di contaminazione. Le attrezzature sono riposte soltanto quando siano pulite e asciutte.
7. L'ubicazione e l'installazione delle attrezzature devono essere tali da ridurre al minimo i rischi di errori o contaminazioni. In generale le attrezzature, comprese quelle di laboratorio, non sono spostate tra aree ad alto rischio. In caso di spostamento delle attrezzature tra aree ad alto rischio, sono applicate misure adeguate per evitare il rischio di contaminazione crociata. Se del caso è riconsiderato anche lo stato di qualifica delle attrezzature spostate.
8. Le tubazioni fisse sono chiaramente etichettate per indicarne il contenuto e, se del caso, la direzione del flusso.
9. L'acqua per uso farmaceutico e, se del caso, altre tubazioni dell'acqua sono sanificate secondo procedure scritte che specifichino i limiti d'azione per la contaminazione microbiologica e le misure da adottare.
10. Le attrezzature difettose sono rimosse dalle aree di produzione e di controllo della qualità oppure, se la loro rimozione non è possibile, sono chiaramente etichettate come difettose.

*Articolo 19***Qualifica dei locali e delle attrezzature**

1. I locali e le attrezzature utilizzati per la fabbricazione di medicinali veterinari, compresi le utenze e i sistemi, sono qualificati per garantirne l'idoneità alle operazioni previste. Le attività di qualifica sono svolte nel rispetto dei requisiti di cui all'allegato V.
2. Le decisioni sull'ambito di applicazione e sulla portata della qualifica sono basate su una valutazione dei rischi che è documentata.
3. Prima di iniziare la fabbricazione di un nuovo tipo di medicinale veterinario in locali già qualificati, il fabbricante valuta se sia necessaria una nuova qualifica, tenendo conto dei rischi e delle caratteristiche specifici del nuovo processo di fabbricazione o del nuovo prodotto.
4. I locali e le attrezzature sono rivalutati a intervalli appropriati per confermare che rimangano idonei alle operazioni previste.

*CAPO V***DOCUMENTAZIONE***Articolo 20***Sistema di documentazione**

1. È istituito e mantenuto un sistema di documentazione adeguato per conseguire gli obiettivi del sistema di qualità farmaceutica.
2. Il sistema di documentazione comprende l'insieme esaustivo delle istruzioni e delle specifiche, nonché altra documentazione pertinente al sistema di qualità farmaceutica, e garantisce la conservazione delle registrazioni delle attività che possono incidere, direttamente o indirettamente, sulla qualità dei medicinali veterinari.
3. Il contenuto dei documenti è privo di ambiguità ed è tenuto aggiornato.
4. La documentazione può essere conservata in varie forme e i requisiti di cui al presente capo sono applicati indipendentemente dalla forma. Qualora siano utilizzati sistemi elettronici, fotografici, di videoregistrazione o altri sistemi di trattamento dei dati, tali sistemi sono preventivamente convalidati per garantire che siano idonei alla memorizzazione dei dati durante il periodo di conservazione richiesto.

*Articolo 21***Specifiche e istruzioni**

1. Le specifiche e le istruzioni sono definite in modo ordinato e sono redatte in modo chiaro.
2. Le specifiche per i materiali utilizzati nella produzione di medicinali veterinari e per il prodotto finito, nonché le istruzioni di fabbricazione, sono idonee a garantire il rispetto dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del livello di qualità richiesto. In particolare sono debitamente documentati gli elementi seguenti:
 - (a) le specifiche per le sostanze attive e le altre sostanze utilizzate nella fabbricazione del medicinale veterinario e per i materiali del confezionamento primario, tra cui:
 - una descrizione delle sostanze attive o di altre sostanze utilizzate, comprese tutte le informazioni necessarie per evitare il rischio di errori (ad esempio l'uso di codici interni), nonché l'identificazione del fornitore o dei fornitori approvati. Se del caso è indicato un riferimento alla monografia di una Farmacopea;

- i requisiti qualitativi e quantitativi nonché i criteri di accettazione, a seconda dei casi;
 - le istruzioni per il campionamento e le prove, a seconda dei casi;
 - le condizioni di conservazione e, se del caso, eventuali precauzioni particolari per la manipolazione;
 - il periodo massimo di conservazione;
- (b) le specifiche per i prodotti intermedi e i prodotti sfusi, compresi i criteri di rilascio e il periodo massimo di conservazione, sono stabilite per le fasi critiche e per l'acquisto o la spedizione di questi prodotti;
- (c) le specifiche per i prodotti finiti, in particolare:
- la denominazione o l'identificazione del prodotto e, se del caso, il codice di riferimento;
 - una descrizione della forma farmaceutica e del confezionamento;
 - le istruzioni per il campionamento e le prove;
 - i requisiti qualitativi e quantitativi e i limiti di accettabilità;
 - le condizioni di conservazione e, se del caso, eventuali precauzioni particolari per la manipolazione;
 - il periodo di validità;
- (d) le istruzioni di fabbricazione (compresa una descrizione delle principali attrezzature da utilizzare) e i controlli in corso di fabbricazione, tra cui:
- la denominazione del prodotto completa di un codice di riferimento correlato alla specifica del prodotto stesso;
 - una descrizione della forma farmaceutica, il dosaggio del prodotto e le dimensioni del lotto;
 - un elenco di tutti i materiali da utilizzare e le pertinenti quantità di ciascuno;
 - l'indicazione del rendimento finale previsto con i limiti ammissibili, ed eventualmente dei rendimenti intermedi pertinenti;
 - l'indicazione del luogo in cui dovrebbe svolgersi la fase pertinente e delle principali attrezzature da utilizzare;
 - l'indicazione dei metodi da utilizzare per la preparazione delle attrezzature di importanza critica (ad esempio pulizia, assemblaggio, taratura, sterilizzazione) o un riferimento a tali metodi;
 - istruzioni particolareggiate delle singole fasi da seguire (ad esempio verifica che le attrezzature e la stazione di lavoro siano sgombre da prodotti precedenti, verifiche sui materiali, pretrattamenti, sequenza dell'aggiunta dei materiali, parametri critici di processo quali tempo, temperatura, eccetera);
 - istruzioni per eventuali controlli in corso di fabbricazione, con i rispettivi valori limite;
 - all'occorrenza le prescrizioni per lo stoccaggio dei prodotti sfusi, tra cui quelle riguardanti il contenitore, l'etichettatura e le eventuali condizioni particolari di conservazione;
 - eventuali precauzioni particolari da osservare;
- (e) le istruzioni per il confezionamento di ciascun medicinale veterinario e le dimensioni della confezione, tra cui:
- la denominazione del prodotto nonché il numero di lotto del prodotto sfuso e del prodotto finito;
 - una descrizione della forma farmaceutica, ed eventualmente il dosaggio;
 - le dimensioni della confezione, espresse con il numero di unità, il peso o il volume del prodotto nel contenitore finale;
 - un elenco completo di tutti i materiali di confezionamento necessari, compresi i quantitativi, le dimensioni e i tipi, con il codice o il numero di riferimento relativo alle specifiche di ciascun materiale di confezionamento;

- le istruzioni pertinenti con l'indicazione delle attrezzature da utilizzare e le relative precauzioni, tra cui la necessità di un accurato esame dell'area e delle attrezzature per accertare la *line clearance* (pulizia della linea) prima dell'inizio delle operazioni;
- una descrizione dettagliata dei controlli in corso di fabbricazione con istruzioni per il campionamento e i limiti di accettabilità.

3. I documenti contenenti le specifiche e le istruzioni, comprese eventuali modifiche, sono approvati, firmati e datati da persone autorizzate e la data di entrata in funzione è definita. Sono adottate misure per garantire che sia utilizzata solo la versione in vigore di un documento.

Articolo 22

Registrazioni

1. Sono conservate registrazioni adeguate che consentono di ricostruire l'intero iter di fabbricazione di un lotto. Come minimo, sono documentati gli elementi seguenti:

(a) registrazioni di ricevimento per ciascuna consegna di materiali utilizzati nella fabbricazione dei medicinali veterinari, compresi i prodotti sfusi, i prodotti intermedi e i materiali di confezionamento. Le registrazioni di ricevimento comprendono:

- la denominazione del materiale sulla bolla di consegna e sui contenitori nonché, se del caso, il nome interno o il codice interno;
- il nome del fornitore e del fabbricante;
- il numero del lotto o il numero di riferimento del fornitore;
- la quantità totale e il numero di contenitori ricevuti;
- la data di ricevimento;
- il numero del lotto assegnato dopo il ricevimento;
- eventuali osservazioni pertinenti;

(b) una registrazione della lavorazione dei lotti contenente le informazioni seguenti:

- la denominazione del prodotto e il numero del lotto;
- le date e gli orari di inizio, delle fasi intermedie critiche e del completamento della produzione;
- il numero del lotto o il numero del controllo analitico, nonché la quantità effettivamente pesata di ciascun materiale utilizzato;
- l'identificazione (ad esempio mediante iniziali o altro sistema idoneo) dell'operatore che ha curato ogni fase significativa e, se del caso, della persona che ha controllato tali operazioni;
- la registrazione dei controlli in corso di fabbricazione e le iniziali dell'operatore che li ha effettuati;
- una descrizione dettagliata delle operazioni di fabbricazione effettuate e l'identificazione delle principali attrezzature utilizzate;
- il rendimento del prodotto ottenuto nelle rispettive fasi di fabbricazione;
- note su eventuali problemi o eventi inconsueti che possono incidere sulla qualità del prodotto, compresi i relativi dettagli, con un'autorizzazione firmata per qualsiasi deviazione dalle istruzioni di fabbricazione;
- l'approvazione della registrazione della lavorazione dei lotti da parte della persona responsabile della lavorazione.

Se un processo convalidato è costantemente monitorato e controllato, la registrazione dei lotti può essere limitata alle relazioni generate automaticamente contenenti sintesi sulla conformità e relazioni sui dati relativi alle eccezioni o fuori specifica;

- (c) una registrazione del confezionamento dei lotti contenente le seguenti informazioni:
- la denominazione del prodotto e il numero del lotto;
 - le date e gli orari delle operazioni di confezionamento;
 - l'identificazione (ad esempio mediante iniziali o altro sistema idoneo) dell'operatore che ha curato ogni fase significativa e, se del caso, della persona che ha controllato tali operazioni;
 - le registrazioni dei controlli relativi alla conformità alle istruzioni di confezionamento, compresi i risultati dei controlli in corso di fabbricazione;
 - una descrizione dettagliata delle operazioni di confezionamento effettuate, nonché l'identificazione delle attrezzature principali e delle linee di confezionamento utilizzate;
 - ogniqualvolta ciò sia possibile, campioni del materiale di confezionamento stampato impiegato, compresi la codifica del lotto, la data di scadenza e qualsiasi sovrastampa aggiuntiva;
 - note su eventuali problemi o eventi inconsueti che possono incidere sulla qualità del prodotto, compresi i relativi dettagli, con un'autorizzazione firmata per qualsiasi deviazione dalle istruzioni di confezionamento;
 - i quantitativi e il numero di riferimento o l'identificazione di tutti i materiali di confezionamento stampati e dei prodotti sfusi rilasciati, utilizzati, distrutti o reinseriti nelle scorte e i quantitativi di prodotto ottenuto, così da consentire un'adeguata riconciliazione. In caso di controlli elettronici è possibile omettere tali informazioni;
 - l'approvazione della registrazione del confezionamento dei lotti da parte del responsabile del confezionamento.
2. Le registrazioni sono effettuate o completate contemporaneamente allo svolgimento di ogni azione in modo che tutte le attività significative riguardanti la fabbricazione dei medicinali veterinari siano tracciabili.
3. Si tengono registri per le prove analitiche importanti o critiche, per le attrezzature di produzione e per le aree in cui un prodotto è stato lavorato. Tali registri sono utilizzati per registrare in ordine cronologico, a seconda dei casi, qualsiasi uso dell'area, delle attrezzature o del metodo, le tarature e gli interventi di manutenzione, pulizia o riparazione, unitamente alle rispettive date e all'identità delle persone che hanno effettuato tali interventi.
4. Le registrazioni costituiscono la base per valutare l'idoneità alla certificazione e al rilascio di un determinato lotto.

Articolo 23

Altra documentazione

1. Sono debitamente documentate le politiche e le procedure applicate per salvaguardare la qualità del prodotto, tra cui:
- (a) la formazione;
 - (b) la convalida del processo di fabbricazione e dei metodi analitici pertinenti;
 - (c) la qualifica dei locali e delle attrezzature (compresi i sistemi e le utenze);
 - (d) le procedure o le istruzioni per la manipolazione di materiali e prodotti;
 - (e) le procedure di rilascio e rigetto per materiali e prodotti;
 - (f) le procedure di pulizia e la loro convalida, che sono conformi ai requisiti di cui all'allegato V;
 - (g) le procedure relative al controllo della qualità;
 - (h) la manutenzione e la taratura delle attrezzature;

- (i) il monitoraggio ambientale;
 - (j) le indagini su deviazioni e non conformità;
 - (k) le procedure per la gestione dei reclami relativi alla qualità e per il richiamo o la restituzione dei prodotti;
 - (l) le procedure per la gestione delle modifiche al processo di fabbricazione (controllo delle modifiche);
 - (m) gli audit interni e gli audit di fornitori e subappaltatori;
 - (n) l'eventuale trasferimento di tecnologia.
2. Sono disponibili procedure operative chiare per le principali apparecchiature di fabbricazione e di prova.
3. Per ogni sito di fabbricazione coinvolto nella fabbricazione di medicinali veterinari è predisposto un master file del sito, che descrive in maniera rigorosa i locali, le attività svolte nel sito di fabbricazione e il sistema di qualità attuato. Un modello è riportato nell'allegato VI.

Articolo 24

Periodi di conservazione

1. La documentazione relativa a un lotto è conservata per un anno dalla data di scadenza del lotto in questione oppure per almeno cinque anni dalla certificazione del lotto da parte della persona qualificata, a seconda di quale dei due periodi sia più lungo.
2. La documentazione critica a sostegno delle informazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio è conservata per il periodo in cui l'autorizzazione rimane in vigore, compresi i dati grezzi, come i dati relativi alla convalida o alla stabilità. Si può ritenere accettabile ritirare alcuni documenti, come i dati grezzi a sostegno delle relazioni di convalida o delle relazioni sulla stabilità, se tali dati sono stati sostituiti da una serie completa di nuovi dati. La relativa giustificazione è documentata e tiene conto dei requisiti per la conservazione della documentazione relativa ai lotti. Nel caso dei dati di convalida del processo, i dati grezzi di accompagnamento sono conservati per un periodo almeno pari a quello di conservazione delle registrazioni per tutti i lotti il cui rilascio si è basato su tale esercizio di convalida.
3. Per altri tipi di documentazione il periodo di conservazione dipende dall'attività commerciale sostenuta dalla documentazione.

Articolo 25

Integrità dei dati

1. Per garantire l'integrità dei dati dal momento in cui i dati sono generati e per tutto il periodo di conservazione pertinente sono attuate misure adeguate, tra cui:
- (a) misure volte a proteggere i dati da perdite o danni accidentali con metodi appropriati quali la duplicazione o il backup e il trasferimento su altri sistemi di memorizzazione;
 - (b) misure volte a proteggere i dati da manomissioni o manipolazioni non autorizzate. Nel caso dei sistemi informatizzati, sono posti in essere adeguati controlli per limitare l'accesso alle persone autorizzate, come l'uso di chiavi, tessere, codici personali con password, dati biometrici o un accesso limitato alle attrezzature informatiche e alle aree di memorizzazione dei dati. Il tipo di controlli di sicurezza è adattato alla criticità del sistema informatizzato;
 - (c) misure volte a garantire l'accuratezza, la completezza, la disponibilità e la leggibilità dei documenti durante tutto il periodo di conservazione. Le annotazioni scritte a mano sono compilate con grafia chiara e leggibile e sono indelebili.

Le misure attuate sono commisurate ai rischi e alla criticità dei dati.

2. L'emissione, la revisione, la sostituzione e il ritiro di tutti i documenti sono controllati mediante la registrazione di tutte le revisioni (cronologia delle revisioni).
3. Qualsiasi modifica di una voce di un documento è firmata e datata. La modifica consente la lettura delle informazioni originali. Se del caso, il motivo della modifica è registrato.

CAPO VI

PRODUZIONE*Articolo 26***Requisiti generali per la produzione**

1. Le operazioni di fabbricazione (comprese le operazioni di confezionamento) e i controlli seguono procedure chiaramente definite, volte a garantire la qualità del prodotto e la conformità ai requisiti stabiliti nell'autorizzazione alla fabbricazione e nell'autorizzazione all'immissione in commercio pertinenti.
2. Le fasi di fabbricazione che possono incidere sulla qualità o sulla riproducibilità della produzione, comprese modifiche significative, sono convalidate. È necessaria una nuova convalida periodica per garantire che tali processi di fabbricazione continuino a essere in grado di conseguire i risultati previsti. La convalida del processo è conforme ai requisiti di cui all'allegato V.
3. I processi di fabbricazione sono debitamente documentati e verificati periodicamente e, all'occorrenza, sono migliorati. Prima dell'attuazione di eventuali modifiche sono presi in considerazione gli effetti delle modifiche del processo di fabbricazione sulla qualità del prodotto finito e in relazione alla necessità di garantire una produzione uniforme. Nessuna modifica rispetto alle specifiche e ai processi descritti nel fascicolo a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio è attuata prima di ottenere la pertinente approvazione da parte delle autorità competenti, a eccezione delle variazioni che non richiedono una valutazione a norma dell'articolo 61 del regolamento (UE) 2019/6.
4. Sono rese disponibili risorse adeguate e sufficienti per effettuare i controlli in corso di fabbricazione.
5. Per quanto possibile è evitata qualsiasi deviazione dalle istruzioni o dalle procedure. Un'eventuale deviazione è approvata per iscritto da una persona responsabile dopo la valutazione dell'impatto sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia, all'occorrenza con il coinvolgimento della persona qualificata. Le deviazioni sono esaminate per individuare la causa di fondo e attuare all'occorrenza misure correttive e preventive.
6. Il fabbricante comunica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio eventuali vincoli nelle operazioni di fabbricazione che possono comportare limitazioni anomale nella fornitura del medicinale veterinario.

*Articolo 27***Manipolazione di materiali e prodotti**

1. La manipolazione di materiali e prodotti, compresi gli aspetti relativi al ricevimento, alla quarantena, al campionamento, allo stoccaggio, all'etichettatura e al confezionamento, è effettuata conformemente a procedure o istruzioni scritte e registrata a seconda dei casi.
2. Tutti i materiali in arrivo sono controllati per accertare che la partita corrisponda all'ordine.
3. Se necessario sono puliti i contenitori. I danni ai contenitori e qualsiasi altro problema (ad esempio prove della manomissione dei sigilli o di violazioni dell'integrità della confezione) che possono incidere negativamente sulla qualità del materiale sono esaminati, registrati e segnalati al servizio responsabile del controllo della qualità.
4. Le condizioni di trasporto dei prodotti sfusi, dei prodotti intermedi e dei campioni sono verificate per garantire la conformità alle eventuali condizioni specificate.
5. I materiali in arrivo sono sottoposti a quarantena, fisicamente o amministrativamente, immediatamente dopo il ricevimento, fino a quando il loro rilascio non sia autorizzato da una persona responsabile, previa verifica della conformità alle specifiche pertinenti. Se una consegna di materiali è costituita da lotti diversi, ogni lotto è considerato separatamente ai fini del campionamento, delle prove e del rilascio.

6. Tutti i materiali sono stoccati in condizioni adeguate al fine di garantire la qualità e in modo ordinato per consentire la separazione dei lotti (fisica o elettronica) e la rotazione delle scorte.

7. I contenitori sono adeguatamente etichettati, e le etichette comprendono:

- (a) la denominazione designata del prodotto e il riferimento del codice interno, se del caso;
- (b) il numero di lotto indicato al momento del ricevimento;
- (c) se del caso, lo stato del contenuto (ad esempio in quarantena, in prova, rilasciato, respinto);
- (d) se del caso, una data di scadenza oltre la quale è necessario ripetere la prova.

Qualora siano utilizzati sistemi di stoccaggio interamente informatizzati, non è necessario che tutte le informazioni di cui alle lettere da a) a d) figurino in modo leggibile sull'etichetta.

8. In qualsiasi momento del processo di fabbricazione, tutti i materiali, i contenitori per i prodotti sfusi, le attrezzature principali e, se del caso, i locali utilizzati sono etichettati o altrimenti identificati con l'indicazione del prodotto o del materiale in lavorazione, del dosaggio (se del caso) e del numero del lotto. Se del caso tale indicazione menziona anche la fase di produzione.

9. Quando sono manipolati materiali o prodotti allo stato secco sono adottate precauzioni particolari per prevenire la produzione e la propagazione di polveri, in particolare per quanto riguarda i materiali estremamente attivi o sensibilizzanti.

Articolo 28

Qualifica dei fornitori e conformità alle specifiche

1. I fornitori di materiali utilizzati nella fabbricazione del medicinale veterinario sono approvati dopo averne verificato l'idoneità. Nel caso di materiali critici è richiesta la qualifica dei fornitori. Il livello di vigilanza sui fornitori è proporzionato ai rischi attinenti alla qualità del prodotto posti dai singoli materiali.

2. I requisiti di qualità (specifiche) per i materiali utilizzati nella fabbricazione di medicinali veterinari sono concordati con il fornitore e documentati.

3. La conformità ai requisiti stabiliti nell'autorizzazione all'immissione in commercio è verificata mediante prove adeguate. Il livello di vigilanza e le ulteriori prove necessari sono proporzionati ai rischi. La strategia di prova è giustificata e, come minimo, è effettuato un controllo d'identità di ciascun lotto mediante prove effettuate su campioni prelevati da tutti i contenitori. Il campionamento effettuato su una percentuale dei contenitori è accettabile solo quando sono in atto procedure convalidate basate su principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità per garantire la corretta etichettatura dei contenitori e sono affrontati i potenziali rischi attinenti alla qualità, ad esempio attraverso la qualifica del fornitore.

A intervalli appropriati, tenendo conto dei rischi, è effettuata un'analisi completa delle sostanze attive e degli altri materiali critici e i risultati sono confrontati con il certificato di analisi del fabbricante o del fornitore al fine di verificare l'affidabilità di tale certificato. Le prove possono essere esternalizzate. Se da tali prove emerge una discrepanza, è svolta un'indagine e sono adottate le misure appropriate. L'accettazione dei certificati di analisi forniti dal fabbricante o dal fornitore dei materiali è sospesa fino all'attuazione di tali misure.

4. Prima di ridurre le prove interne occorre maturare un'esperienza sufficiente con il pertinente fornitore o fabbricante di sostanze attive, anche per quanto riguarda la valutazione dei lotti ricevuti in precedenza e la cronologia della conformità. Qualsiasi modifica significativa dei processi di fabbricazione o di prova delle sostanze attive è considerata a sua volta un fattore rilevante.

5. Gli audit presso i siti dei fabbricanti e dei distributori di sostanze attive sono effettuati a intervalli appropriati secondo un approccio basato sul rischio per confermare la loro conformità alla buona pratica di fabbricazione e di distribuzione, nonché alle specifiche fornite. È dedicata particolare attenzione alla potenziale contaminazione crociata da altri materiali presenti nel sito. Le carenze sono chiaramente individuate e all'occorrenza sono attuate misure correttive e preventive.

Articolo 29

Prevenzione della contaminazione crociata

1. Di norma è evitata la fabbricazione di prodotti non medicinali nelle aree destinate alla produzione di medicinali veterinari e con le attrezzature adibite a tale scopo, tranne nel caso in cui siano applicate in modo efficace misure volte a prevenire la contaminazione crociata. In particolare sono evitati la produzione o lo stoccaggio di sostanze chimiche utilizzate nei biocidi e nei prodotti fitosanitari nelle aree utilizzate per la fabbricazione o lo stoccaggio di medicinali veterinari, tranne nel caso in cui la stessa sostanza con lo stesso grado sia utilizzata anche per la fabbricazione di medicinali veterinari.
2. Se i medicinali veterinari sono prodotti in un'area condivisa con prodotti non medicinali, in tale area è applicata la buona pratica di fabbricazione dei medicinali.
3. Nello stesso locale non sono effettuate simultaneamente o consecutivamente operazioni su prodotti differenti, tranne nel caso in cui possa essere escluso il rischio di confusione o contaminazione crociata.
4. Prima di avviare qualunque operazione di fabbricazione, sono adottate misure per garantire che l'area di lavoro e le attrezzature siano pulite e sgombre da materiali, prodotti, residui di prodotti o documenti non necessari per l'operazione che si intende avviare. È evitata la confusione tra materiali.
5. In ogni fase della produzione, i prodotti e i materiali sono protetti da contaminazioni microbiche e di altro tipo. Il rischio di contaminazione crociata è valutato tenendo conto delle caratteristiche del prodotto e del processo di fabbricazione. È valutato altresì il rischio di contaminazione crociata accidentale derivante dal rilascio non controllato di polveri, gas, vapori, aerosol, materiale genetico od organismi provenienti da sostanze attive o altri materiali utilizzati nella produzione, da residui presenti sulle attrezzature e dagli indumenti degli operatori.
6. Sono adottate misure per prevenire la contaminazione crociata, individuate sulla base dei principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità. Le misure che possono essere prese in considerazione per prevenire la contaminazione crociata comprendono:
 - (a) la destinazione di un intero sito di fabbricazione oppure di un'area autonoma alla produzione a campagna (separazione nel tempo) seguita da un processo di pulizia di efficacia convalidata;
 - (b) l'uso di aree segregate;
 - (c) l'uso di sistemi chiusi per la lavorazione e il trasferimento di materiali o prodotti;
 - (d) l'uso di camere di equilibrio e della cascata di pressione per confinare i potenziali contaminanti presenti nell'aria all'interno di una determinata area;
 - (e) l'uso di sistemi di barriere fisiche, compresi gli isolatori, come misure di contenimento;
 - (f) la destinazione di attrezzature specifiche o di alcune loro parti (ad esempio filtri) a un determinato tipo di prodotto con un profilo di rischio specifico;
 - (g) l'utilizzo di tecnologie monouso;
 - (h) l'attuazione di procedure di pulizia o decontaminazione convalidate adattate alle caratteristiche specifiche del prodotto e del processo di fabbricazione. Le procedure di pulizia o decontaminazione necessarie, compresa la loro frequenza, sono determinate sulla base di una valutazione dei rischi;
 - (i) altre misure organizzative adeguate, quali la conservazione di indumenti protettivi specifici all'interno delle aree in cui sono lavorati prodotti ad alto rischio di contaminazione, l'attuazione di misure adeguate per la manipolazione dei rifiuti, dell'acqua di risciacquo contaminata e degli indumenti protettivi sporchi, o l'imposizione di restrizioni ai movimenti del personale.
7. La strategia di controllo affronta tutti i rischi potenziali, comprese le misure a livello dei locali, delle attrezzature e del personale, i controlli sui materiali utilizzati nella fabbricazione, l'attuazione di procedure efficaci di sterilizzazione e sanificazione e adeguati sistemi di monitoraggio. L'insieme delle misure applicate garantisce l'assenza di contaminazione dei prodotti fabbricati all'interno del sito di fabbricazione. Non è fatto affidamento esclusivamente su alcun processo finale o prova del prodotto finito.

8. L'efficacia delle misure attuate è verificata periodicamente secondo le procedure stabilite. Tale valutazione comporta all'occorrenza l'attuazione di azioni correttive e preventive.

Articolo 30

Operazioni di confezionamento

1. La denominazione e il numero di lotto del prodotto manipolato sono indicati in ciascuna stazione o linea di confezionamento.
2. I contenitori che saranno riempiti sono puliti prima del riempimento. Il riempimento e la sigillatura sono seguiti il più rapidamente possibile dall'etichettatura. Se ciò non è possibile sono applicate procedure adeguate per evitare confusioni o errori di etichettatura.
3. La corretta esecuzione delle operazioni di stampa (ad esempio numeri di codice, date di scadenza) è controllata e registrata. Le informazioni stampate e impresse a secco sui materiali di confezionamento sono chiare e resistenti alla scoloritura o alla cancellazione.
4. Sono effettuati controlli per garantire che eventuali lettori elettronici di codici, contatori di etichette o dispositivi analoghi funzionino correttamente.
5. Sono attuate misure adeguate per evitare confusioni, come lo stoccaggio e il trasporto di etichette già tagliate e di altri materiali stampati sciolti in contenitori chiusi separati. È prestata particolare attenzione qualora siano utilizzate etichette già tagliate e sia effettuata una sovrastampa al di fuori della linea di confezionamento. Per evitare confusioni i rotoli di etichette sono di norma da preferire alle etichette già tagliate.
6. Durante le operazioni di confezionamento sono effettuati i controlli seguenti sul prodotto:
 - (a) aspetto generale delle confezioni;
 - (b) completezza delle confezioni;
 - (c) correttezza dei prodotti e dei materiali di confezionamento impiegati;
 - (d) correttezza di eventuali scritte sovrastampate;
 - (e) corretto funzionamento dei dispositivi di sorveglianza della linea di confezionamento.

I campioni prelevati dalla linea di confezionamento non vi sono reimmessi.

7. Prima del rilascio del prodotto è esaminata e risolta qualsiasi discrepanza significativa o insolita osservata nel corso della riconciliazione tra il quantitativo di prodotto sfuso e di materiali di confezionamento e il numero di unità prodotte.
8. Il materiale di confezionamento stampato o il materiale del confezionamento primario che risulti non aggiornato od obsoleto è distrutto e l'operazione di smaltimento è registrata. Qualora materiali stampati privi di codice siano reinseriti nelle scorte è seguita una procedura documentata.

Articolo 31

Materiali respinti, recuperati e restituiti

1. I materiali respinti sono chiaramente contrassegnati come tali e conservati separatamente in aree ad accesso riservato. Essi sono restituiti ai fornitori o, se del caso, riprocessati o distrutti. Qualunque essa sia, l'azione intrapresa è approvata e registrata da personale autorizzato.
2. Il riprocessamento dei materiali respinti può essere accettata solo in via eccezionale a condizione che la qualità del prodotto finale non ne risulti influenzata, e che le specifiche stabilite nell'autorizzazione all'immissione in commercio siano rispettate. Il recupero di materiali conformi alle specifiche richieste provenienti da un lotto distinto è possibile soltanto previa valutazione dei rischi, inclusi eventuali effetti sul periodo di validità. Sono tenute le relative registrazioni.
3. Il servizio di controllo della qualità valuta la necessità di prove aggiuntive su qualsiasi prodotto finito che sia stato riprocessato o in cui sia stato incorporato un materiale rilavorato.

4. I prodotti restituiti che siano usciti dal controllo del fabbricante sono distrutti, tranne nel caso in cui la loro qualità sia confermata dal servizio di controllo della qualità. Nel compiere tale valutazione è tenuto conto della natura del prodotto, delle condizioni in cui si trova e della sua storia, delle eventuali condizioni speciali di conservazione e del tempo trascorso da quando era stato rilasciato. Qualora sorgano dubbi in merito alla sua qualità, il prodotto non è considerato idoneo a un nuovo rilascio o al riutilizzo. Ogni azione intrapresa è registrata.

Articolo 32

Uso di radiazioni ionizzanti

L'uso di radiazioni ionizzanti nella fabbricazione di medicinali veterinari è conforme ai requisiti supplementari di cui all'allegato VII.

CAPO VII

CONTROLLO DELLA QUALITÀ

Articolo 33

Requisiti generali per il controllo della qualità

1. È istituito e mantenuto un servizio di controllo della qualità indipendente dagli altri servizi.
2. Al servizio di controllo della qualità sono assegnate risorse adeguate, anche per quanto riguarda il personale, i locali e le attrezzature, per garantire che il controllo della qualità possa essere effettuato in modo efficace tenendo conto della natura e dell'entità delle operazioni di fabbricazione.
3. Il servizio di controllo della qualità garantisce che siano effettuate le prove pertinenti e che i materiali non siano rilasciati per l'uso, né i prodotti siano rilasciati per la vendita o per la fornitura, fino a quando la loro qualità non sia stata giudicata soddisfacente. Il servizio di controllo della qualità è responsabile almeno degli aspetti seguenti:
 - (a) istituzione, convalida e attuazione delle procedure di controllo della qualità;
 - (b) supervisione del controllo dei campioni di riferimento e dei controcampioni di materiali e prodotti, se del caso;
 - (c) garanzia della corretta etichettatura dei contenitori di materiali e prodotti;
 - (d) garanzia del monitoraggio della stabilità dei prodotti;
 - (e) partecipazione alle indagini sui reclami riguardanti la qualità del prodotto.

Tutte le attività di cui al primo comma, lettere da a) a e), sono svolte secondo procedure scritte, e se necessario sono registrate.

4. Il responsabile del controllo della qualità supervisiona tutte le procedure di controllo della qualità. In particolare è responsabile dei compiti seguenti:
 - (a) approvare le specifiche, le istruzioni per il campionamento, i metodi di prova e le altre procedure di controllo della qualità;
 - (b) garantire che siano effettuate le prove necessarie e che siano valutate le relative registrazioni;
 - (c) garantire che siano effettuate le convalide del caso;
 - (d) approvare o respingere i materiali utilizzati nella produzione, i prodotti intermedi, i prodotti sfusi e i prodotti finiti;
 - (e) garantire la qualifica e la manutenzione dei locali e delle attrezzature utilizzate per il controllo della qualità;
 - (f) approvare gli eventuali analisti esterni e monitorarne il lavoro.

5. Il personale addetto al controllo della qualità ha accesso alle aree di produzione e a tutti i documenti necessari per la valutazione del controllo della qualità, tra cui:

- (a) le specifiche;
- (b) le procedure che descrivono il campionamento e le prove;
- (c) i verbali di prova e i certificati di analisi;
- (d) le procedure per la taratura e la qualifica degli strumenti e la manutenzione delle attrezzature e le registrazioni pertinenti;
- (e) le registrazioni di convalida dei metodi di prova, se del caso;
- (f) i dati di monitoraggio ambientale per l'aria, l'acqua e le altre utenze, se necessario;
- (g) le procedure per l'esame dei risultati fuori specifica e fuori tendenza.

6. I pertinenti dati di controllo della qualità, come i risultati delle prove, i rendimenti e i dati ambientali, sono valutati in modo da consentire la valutazione delle tendenze. Nel caso di risultati fuori specifica o di tendenze atipiche significative, è valutato il loro possibile impatto sui lotti presenti sul mercato. Qualora, a seguito di tale valutazione, sia concluso che possono esservi impatti sulla qualità del medicinale veterinario commercializzato o che possono essere previste carenze nella fornitura, le autorità competenti ne sono informate.

7. Il controllo della qualità è effettuato prima che un medicinale veterinario finito sia rilasciato per la vendita o per la distribuzione. Tale controllo riguarda tutti i fattori pertinenti, tra cui le condizioni di produzione, i risultati delle prove in corso di fabbricazione, la verifica della documentazione di fabbricazione (compreso il confezionamento), la conformità alle specifiche del prodotto finito e l'esame della confezione definitiva.

8. È possibile esternalizzare le attività di controllo della qualità a condizione che siano rispettati i requisiti di cui all'articolo 43. Qualora le prove sui materiali utilizzati nella fabbricazione dei medicinali veterinari siano esternalizzate, sono effettuati audit da parte del fabbricante o di terzi per garantire la conformità ai pertinenti requisiti della buona pratica di fabbricazione e alle specifiche o ai metodi previsti.

Articolo 34

Campionamento

1. È stabilito un piano di campionamento, che tiene conto dei rischi attinenti alla qualità del medicinale veterinario e prende in considerazione i diversi materiali utilizzati nel processo di fabbricazione, nonché le varie fasi di produzione.

2. I campioni sono rappresentativi del lotto di materiali o prodotti da cui sono stati prelevati. Il prelievo dei campioni è effettuato secondo procedure scritte che descrivano almeno quanto segue:

- (a) la quantità di campione da prelevare;
- (b) le attrezzature e i contenitori da utilizzare;
- (c) le precauzioni da osservare per evitare contaminazioni;
- (d) le altre precauzioni da osservare, in particolare nel caso di materiali sterili o nocivi;
- (e) le condizioni di conservazione dei campioni prelevati;
- (f) le istruzioni per la pulizia delle attrezzature utilizzate.

3. Il personale incaricato del prelievo di campioni riceve una formazione sugli aspetti seguenti:

- (a) le tecniche e le attrezzature per il campionamento;
- (b) i rischi di contaminazione crociata;
- (c) le precauzioni da osservare per quanto riguarda le sostanze instabili o sterili;
- (d) la necessità di registrare qualsiasi circostanza imprevista o inconsueta;
- (e) gli altri aspetti pertinenti all'attuazione delle procedure di campionamento.

4. I contenitori per campioni recano un'etichetta indicante il contenuto, il numero del lotto, la data del campionamento e i contenitori da cui sono stati prelevati i campioni. Quando i contenitori sono troppo piccoli, può essere preso in considerazione l'uso di codici a barre o di altri mezzi che consentano l'accesso a tali informazioni.

I contenitori dei campioni sono manipolati e conservati in modo da ridurre al minimo il rischio di confusione o deterioramento del loro contenuto. Sono applicate le condizioni di conservazione stabilite nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

5. I campioni sono tenuti a disposizione delle autorità competenti per i seguenti periodi:

(a) i campioni di riferimento e/o i controcampioni di ciascun lotto di prodotto finito sono conservati per almeno un anno dalla data di scadenza. Il campione di riferimento è contenuto nel confezionamento primario definitivo.

Tuttavia, nel caso di presentazioni di grandi volumi, qualora non sia possibile conservare campioni di ciascun lotto nel proprio confezionamento definitivo, il fabbricante garantisce che siano conservati campioni rappresentativi di ciascun lotto in numero sufficiente e che il contenitore utilizzato per la conservazione sia dello stesso materiale del contenitore primario in cui il prodotto è commercializzato;

(b) i campioni di riferimento di materiali utilizzati nella fabbricazione di medicinali veterinari, diversi dai solventi, dai gas o dall'acqua, sono conservati per almeno due anni dopo il rilascio del prodotto. Tale periodo può essere abbreviato se il periodo di stabilità del materiale, indicato nella specifica che lo riguarda, è più breve;

(c) i campioni dei materiali di confezionamento sono conservati per tutto il periodo di validità del prodotto finito in questione. A tal fine è accettabile anche la conservazione di materiali stampati come parte dei campioni di riferimento e/o dei controcampioni.

Per i prodotti finiti i campioni di riferimento e i controcampioni possono essere considerati intercambiabili.

6. I campioni di riferimento sono di dimensioni sufficienti a consentire l'esecuzione, in almeno due occasioni, di controlli analitici completi sul lotto conformemente all'autorizzazione all'immissione in commercio.

7. Nei casi in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sia l'entità responsabile del rilascio dei lotti, o qualora più siti siano responsabili della fabbricazione o del rilascio dei lotti, la responsabilità del prelievo e della conservazione dei campioni di riferimento e dei controcampioni è definita per iscritto.

8. È garantita la capacità di effettuare prove pertinenti per tutto il periodo di validità del medicinale veterinario.

Articolo 35

Prove

1. Sono effettuate prove per garantire che ciascun lotto del prodotto finito soddisfi le specifiche pertinenti e sia conforme ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Le prove sono effettuate in fasi appropriate della produzione per controllare le condizioni importanti per la qualità del prodotto. I metodi di prova sono convalidati.

2. Per le prove effettuate sono conservate le registrazioni seguenti:

(a) denominazione del materiale o del prodotto e, se del caso, forma di dosaggio;

(b) numero del lotto e, se del caso, fabbricante o fornitore;

(c) riferimenti alle specifiche e alle procedure di prova pertinenti;

(d) risultati delle prove, compresi osservazioni e calcoli, e riferimenti a eventuali certificati di analisi;

(e) date delle prove;

(f) identificazione delle persone che hanno effettuato le prove;

(g) identificazione delle persone che hanno verificato le prove e i calcoli, se del caso;

- (h) una precisa dichiarazione di approvazione o di rigetto (o altra decisione sullo stato) e la firma datata della persona responsabile;
- (i) riferimento alle attrezzature utilizzate.

3. Le norme di riferimento sono idonee all'uso previsto. La loro qualifica o lo stato della certificazione sono documentati. Ogniqualvolta esistano norme di riferimento compendiali provenienti da una fonte ufficialmente riconosciuta, queste sono utilizzate di preferenza come norme di riferimento primarie, salvo in casi debitamente giustificati. L'uso di norme secondarie è documentato e la loro tracciabilità rispetto alle norme primarie è dimostrata. Salvo diversa autorizzazione da parte dell'autorità competente pertinente, i materiali compendiali sono utilizzati per lo scopo descritto nella monografia appropriata.

4. I materiali utilizzati per le prove di controllo della qualità (come reagenti, mezzi di coltura e vetreria) nonché le norme di riferimento sono di qualità adeguata e sono utilizzati secondo le istruzioni del fabbricante, salvo in casi scientificamente giustificati. La data di scadenza dei reagenti e dei mezzi di coltura figura sull'etichetta insieme alle condizioni di conservazione specifiche. Se necessario, al momento del ricevimento o prima dell'uso è presa in considerazione l'opportunità di effettuare la verifica dell'identità o altre prove.

5. Se del caso, gli animali impiegati per effettuare prove su componenti, materiali o prodotti sono sottoposti a quarantena prima di essere impiegati. Essi sono accuditi e controllati in modo da garantirne l'idoneità all'impiego previsto. Essi sono inoltre identificati e si provvede a registrare in modo adeguato la cronistoria del loro impiego.

6. I mezzi e i ceppi microbiologici utilizzati sono decontaminati secondo una procedura standard e smaltiti in modo da evitare contaminazioni crociate.

Articolo 36

Programma di stabilità continua

1. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio è attuato un programma volto a verificare che, alle condizioni di conservazione specificate nell'autorizzazione all'immissione in commercio e nel confezionamento destinato alla commercializzazione, il medicinale veterinario rimanga entro le specifiche per tutto il periodo di validità («programma di stabilità continua»).

2. Il programma di stabilità continua è definito in un protocollo scritto, che specifica tra l'altro il numero di lotti, i metodi di prova da utilizzare, i criteri di accettazione e gli intervalli di prova. La metodologia del programma di stabilità continua può differire dall'approccio seguito per ottenere i dati sulla stabilità presentati nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (ad esempio diversa frequenza delle prove), a condizione che ciò sia giustificato.

3. Gli studi di stabilità continua sono generalmente eseguiti sul prodotto finito rilasciato dal fabbricante, a meno che non sia debitamente giustificato un approccio diverso. Quando i prodotti intermedi o i prodotti sfusi sono conservati per periodi di tempo prolungati, è presa in considerazione la possibilità di includere nel programma di stabilità continua i lotti fabbricati a partire da materiali conservati per periodi più lunghi. Non è necessario condurre studi di stabilità sul prodotto ricostituito nell'ambito del programma di stabilità continua.

4. Il numero dei lotti e la frequenza delle prove sono idonei a consentire l'analisi delle tendenze e tengono conto dei rischi, quali cambiamenti significativi della produzione, deviazioni significative, operazioni di rilavorazione o riprocessamento. Nel programma di stabilità continua è incluso, per ogni anno, almeno un lotto del prodotto per dosaggio e tipo di confezionamento, tranne il caso in cui in un determinato anno non sia stato prodotto alcun lotto oppure sia altrimenti giustificata una frequenza diversa. In particolare qualora il monitoraggio della stabilità continua richieda la sperimentazione su animali e non siano disponibili tecniche alternative adeguate, la frequenza delle prove può essere adattata. Se è scientificamente giustificato nel protocollo, è possibile applicare approcci di bracketing e matrixing.

5. I risultati degli studi di stabilità continua sono sottoposti a verifica periodica e sono messi a disposizione del personale chiave e, in particolare, della persona qualificata. È conservata una sintesi di tutti i dati generati.

*Articolo 37***Trasferimento tecnico dei metodi di prova**

1. Prima di trasferire un metodo di prova, il sito di trasferimento verifica che esso sia conforme ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ai pertinenti requisiti normativi.
2. Il trasferimento dei metodi di prova da un laboratorio (laboratorio di trasferimento) a un altro laboratorio (laboratorio ricevente) è descritto in un protocollo dettagliato.
3. Il protocollo contiene fra l'altro gli elementi seguenti:
 - (a) l'individuazione delle prove da effettuare e del pertinente metodo di prova oggetto del trasferimento;
 - (b) l'individuazione di eventuali requisiti specifici in materia di formazione;
 - (c) l'individuazione delle norme e dei campioni da sottoporre a prova;
 - (d) l'individuazione di eventuali condizioni speciali di trasporto e di conservazione degli elementi oggetto della prova;
 - (e) i criteri di accettazione.
4. Le deviazioni dal protocollo sono esaminate prima della conclusione del processo di trasferimento tecnico. La relazione di trasferimento tecnico documenta l'esito comparativo del processo e individua i settori che richiedono un'ulteriore convalida del metodo di prova, se del caso.

CAPO VIII

CERTIFICAZIONE E RILASCIO DEI LOTTI*Articolo 38***Persona qualificata**

1. Ciascun sito di fabbricazione di medicinali veterinari nell'Unione dispone di almeno una persona qualificata.
2. Per adempiere l'obbligo di cui all'articolo 97, paragrafo 6, del regolamento (UE) 2019/6, la persona qualificata verifica almeno gli aspetti seguenti:
 - (a) che la fonte e le specifiche dei materiali utilizzati nella fabbricazione dei medicinali veterinari e i materiali di confezionamento siano conformi ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
 - (b) che le sostanze attive siano state fabbricate conformemente alla buona pratica di fabbricazione e distribuite conformemente alla buona pratica di distribuzione;
 - (c) se del caso, che la sicurezza virale e microbica e lo stato TSE (encefalopatie spongiformi trasmissibili) di tutti i materiali utilizzati nella fabbricazione siano conformi ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
 - (d) che tutte le fasi di fabbricazione, compresi i controlli e le prove, siano state svolte conformemente all'autorizzazione all'immissione in commercio e in un sito di fabbricazione ivi autorizzato, nonché nel rispetto della buona pratica di fabbricazione;
 - (e) che siano stati effettuati tutti i controlli e le verifiche in corso di fabbricazione, compreso il monitoraggio ambientale, e siano disponibili registrazioni adeguate;
 - (f) che i dati delle prove di controllo della qualità del prodotto finito dimostrino la conformità alle specifiche pertinenti o, se del caso, al programma di prove di rilascio in tempo reale;
 - (g) che i dati di stabilità continua continuino a corroborare la certificazione;
 - (h) che l'impatto di eventuali deviazioni rispetto al processo di fabbricazione o alle prove sia stato valutato, e gli eventuali controlli e prove supplementari siano stati completati;
 - (i) che l'impatto di qualsiasi modifica del processo di fabbricazione o delle prove sia stato valutato, e gli eventuali controlli e prove supplementari siano stati completati;

- (j) che gli audit dei siti di fabbricazione e dei siti coinvolti nella fabbricazione o nelle prove delle sostanze attive corroborino la certificazione del lotto;
- (k) che siano in atto misure relative all'esternalizzazione della fabbricazione o delle prove, come previsto negli accordi di subappalto;
- (l) che tutte le indagini sulle questioni suscettibili di incidere sulla qualità del lotto oggetto della certificazione siano state completate in misura sufficiente a corroborare la certificazione del lotto;
- (m) che il programma di autoispezione sia attivo.

La persona qualificata rimane responsabile di garantire lo svolgimento delle verifiche di cui al primo comma, ma può delegare tali compiti a personale adeguatamente formato o a terzi.

3. La persona qualificata ha accesso a tutta la documentazione relativa alle fasi di cui si assume la responsabilità, compresi i dettagli dell'autorizzazione all'immissione in commercio necessari per valutare se i requisiti pertinenti siano stati rispettati, nonché i dati pertinenti sull'intero processo di fabbricazione del medicinale veterinario, comprese le eventuali attività di importazione.

4. Qualora più di una persona qualificata sia coinvolta nella valutazione di un lotto di un medicinale veterinario, la ripartizione delle responsabilità fra tali persone, compresi i dettagli sulla responsabilità per la valutazione di eventuali deviazioni, è chiaramente stabilita per iscritto.

5. La persona qualificata può basarsi su audit effettuati da terzi che attestino la conformità alla buona pratica di fabbricazione in specifici siti di fabbricazione. In questi casi sono applicati i requisiti di cui all'articolo 43. La persona qualificata ha accesso a tutta la documentazione pertinente per la verifica dei risultati dell'audit.

Ai fini dell'approvazione della relazione di audit, la persona qualificata tiene conto di quanto segue:

- (a) se la relazione di audit contempli i requisiti generali della buona pratica di fabbricazione, come il sistema di gestione della qualità e le procedure di produzione e di controllo della qualità concernenti il prodotto fornito, con un livello di dettaglio tale da consentire di concludere che le attività pertinenti oggetto dell'audit sono conformi all'autorizzazione all'immissione in commercio e alla buona pratica di fabbricazione;
- (b) nel caso di attività esternalizzate, se sia stata verificata la conformità all'autorizzazione all'immissione in commercio e alla buona pratica di fabbricazione.

Articolo 39

Certificazione e rilascio dei lotti

1. I lotti di medicinali veterinari possono essere rilasciati per la vendita o per la fornitura al mercato solo dopo che una persona qualificata abbia certificato – mediante una relazione di controllo – che ciascun lotto di un medicinale veterinario è stato fabbricato e sottoposto a prove conformemente ai requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio e alla buona pratica di fabbricazione. La certificazione può essere effettuata solo dalla persona qualificata, membro del personale di un fabbricante, descritta nell'autorizzazione all'immissione in commercio. Un modello del certificato di rilascio dei lotti figura nell'allegato VIII.

2. Il ricorso da parte della persona qualificata a prove di rilascio in tempo reale o a prove di rilascio parametrico è possibile solo se sono soddisfatte le condizioni e i requisiti di cui all'allegato IX.

3. La prova della certificazione di cui al paragrafo 1 è registrata dalla persona qualificata in un registro o in un documento equivalente previsto a tal fine. Tale registro o documento equivalente è tenuto aggiornato e rimane a disposizione dell'autorità competente per un anno dalla data di scadenza del lotto in questione oppure per almeno cinque anni dalla certificazione del lotto da parte della persona qualificata, a seconda di quale dei due periodi sia più lungo.

4. La persona qualificata che esegue la certificazione del lotto di un medicinale veterinario può assumersi la piena responsabilità di tutte le fasi di fabbricazione del lotto o condividere tale responsabilità con altre persone qualificate che abbiano confermato la conformità di fasi specifiche della fabbricazione e del controllo del lotto.

Se un sito di fabbricazione effettua solo operazioni di fabbricazione parziale, la persona qualificata in tale sito conferma almeno che le operazioni ivi effettuate sono state effettuate conformemente alla buona pratica di fabbricazione e ai termini dell'accordo scritto che specifica le operazioni di cui tale sito di fabbricazione è responsabile. La fabbricazione parziale avviene solo in un sito di fabbricazione autorizzato conformemente ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Un modello per la conferma della fabbricazione parziale figura nell'allegato VIII.

5. Qualora vari lotti di prodotto finito provengano dallo stesso lotto di prodotto sfuso, la certificazione dei diversi lotti di prodotto finito può basarsi su prove di controllo della qualità di un lotto precedentemente certificato, purché ciò sia giustificato sulla base di principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità. La persona qualificata verifica almeno gli elementi seguenti:

- (a) che siano stati rispettati i requisiti pertinenti per lo stoccaggio del prodotto sfuso prima del confezionamento;
- (b) che il lotto del prodotto finito sia stato stoccato e, se del caso, trasportato nelle condizioni prescritte;
- (c) che la partita sia rimasta sicura e non vi siano prove di manomissioni durante lo stoccaggio o il trasporto;
- (d) che il prodotto sia stato identificato;
- (e) che i campioni sottoposti a prove siano rappresentativi di tutti i lotti di prodotto finito derivati dal lotto di prodotto sfuso.

6. Se certifica un lotto di un medicinale veterinario conformemente al paragrafo 1, la persona qualificata assegna lo stato di rilascio a tale lotto mediante una notifica formale e inequivocabile al sito di fabbricazione che ha rilasciato il prodotto.

7. In attesa dell'assegnazione dello stato di rilascio di cui al paragrafo 6, il lotto rimane nel sito di fabbricazione o è spedito in quarantena in un altro sito di fabbricazione autorizzato a tal fine. Sono messe in atto misure di salvaguardia per evitare il rilascio dei lotti non certificati. Tali salvaguardie possono essere fisiche (mediante separazione ed etichettatura) o elettroniche (mediante sistemi informatizzati convalidati). Quando i lotti non certificati sono spostati da un sito di fabbricazione autorizzato a un altro, le salvaguardie per prevenire il rilascio prematuro permangono.

Articolo 40

Considerazioni supplementari per le importazioni di medicinali veterinari

1. Per adempiere l'obbligo di cui all'articolo 97, paragrafo 7, del regolamento (UE) 2019/6, la certificazione da parte della persona qualificata può avere luogo soltanto dopo l'importazione fisica. Il sito di importazione fisica e il sito della persona qualificata responsabile della certificazione/conferma sono autorizzati conformemente all'articolo 88, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2019/6.

2. Il campionamento del prodotto importato è pienamente rappresentativo del lotto. I campioni necessari per le prove del lotto importato e i campioni di riferimento e/o i controcampioni possono essere prelevati dopo l'arrivo nell'Unione o presso il sito di fabbricazione nel paese terzo secondo una procedura documentata. Le responsabilità relative al campionamento sono definite in un accordo scritto concluso tra i siti di fabbricazione. I campioni prelevati al di fuori dell'Unione sono spediti in condizioni di trasporto equivalenti a quelle del lotto che rappresentano.

3. Se il campionamento è effettuato in un sito di fabbricazione di un paese terzo, la procedura documentata di cui al paragrafo 2 è giustificata conformemente ai principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità e comprende almeno gli elementi seguenti:

- (a) audit delle attività di fabbricazione, compreso il campionamento, presso il sito di fabbricazione del paese terzo e valutazione delle successive fasi di trasporto del lotto e dei campioni per assicurare che i campioni siano rappresentativi del lotto importato;

- (b) un'analisi completa a sostegno della conclusione che i campioni prelevati nel paese terzo siano rappresentativi del lotto dopo l'importazione, comprendente almeno gli elementi seguenti:
 - la descrizione del processo di campionamento;
 - la descrizione delle condizioni di trasporto del campione e del lotto importato; la giustificazione di eventuali differenze;
 - l'analisi comparativa dei campioni prelevati nel paese terzo e dei campioni prelevati dopo l'importazione. Eventuali discrepanze o risultati fuori tendenza sono documentati ed esaminati;
 - l'esame dell'intervallo di tempo tra il campionamento e l'importazione del lotto e la generazione di dati a sostegno di adeguati limiti definiti;
- (c) per giustificare il ricorso costante a campioni prelevati in un paese terzo è effettuata un'analisi periodica casuale dei campioni prelevati dopo l'importazione;
- (d) le condizioni di conservazione e trasporto del prodotto finito e dei campioni sono controllate prima di certificare qualsiasi lotto;
- (e) la documentazione relativa ai lotti fornita dal sito di fabbricazione del paese terzo è redatta in un formato e in una lingua comprensibili per l'importatore;
- (f) la pertinente documentazione relativa all'ordinazione e alla consegna è disponibile per l'ispezione presso il sito di fabbricazione responsabile della certificazione;
- (g) se i lotti sono suddivisi e i quantitativi parziali sono importati separatamente, la riconciliazione dei quantitativi è verificata e documentata. L'esame di eventuali discrepanze ricade sotto la responsabilità della persona qualificata responsabile della certificazione del lotto;
- (h) il sito di fabbricazione responsabile della certificazione garantisce l'esistenza di un programma di stabilità continua e il prelievo di campioni di riferimento e di controcampioni. Il programma di stabilità continua può essere realizzato presso il sito di fabbricazione del paese terzo.

4. Il sito di fabbricazione responsabile della certificazione qualifica il fabbricante del paese terzo ed effettua un monitoraggio periodico, anche mediante audit in loco, per garantire la conformità alla buona pratica di fabbricazione e ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 41

Operazioni di riconfezionamento

La persona qualificata di un sito di fabbricazione che partecipa unicamente alle operazioni di riconfezionamento certifica che il riconfezionamento è stato effettuato conformemente ai pertinenti requisiti relativi alla buona pratica di fabbricazione.

Articolo 42

Gestione delle deviazioni non pianificate

In caso di deviazione non pianificata relativa al processo di fabbricazione o ai metodi di controllo analitico, una persona qualificata può confermare la conformità o certificare il lotto solo se sono soddisfatte le condizioni seguenti:

- (a) rispetto delle specifiche relative alle sostanze attive, agli eccipienti, ai materiali di confezionamento e al prodotto finito;
- (b) svolgimento di una valutazione approfondita dell'impatto della deviazione, che consenta di concludere che l'evento non ha un effetto negativo in termini di qualità, sicurezza o efficacia del prodotto;
- (c) se del caso, svolgimento di una valutazione della necessità di includere il lotto o i lotti interessati nel programma di stabilità continua.

CAPO IX

ATTIVITÀ ESTERNALIZZATE*Articolo 43***Requisiti per le attività esternalizzate**

1. L'esternalizzazione delle operazioni relative alla fabbricazione o al controllo dei medicinali veterinari è effettuata mediante un contratto scritto che definisce chiaramente le responsabilità di ciascuna parte.
2. Il fabbricante («committente») valuta l'idoneità dell'appaltatore («contraente») a svolgere le attività esternalizzate.
3. Il committente assicura la trasmissione di informazioni adeguate per l'esecuzione delle attività esternalizzate al contraente, e mette quest'ultimo a conoscenza di eventuali problemi associati al prodotto o al lavoro che potrebbero comportare un rischio per i locali, le attrezzature, il personale, altri materiali o altri prodotti.
4. Il contratto contempla i seguenti aspetti supplementari:
 - (a) il contraente rispetta la buona pratica di fabbricazione;
 - (b) il contraente consente lo svolgimento di audit o ispezioni da parte del committente e delle autorità competenti in relazione alle attività esternalizzate;
 - (c) tutte le registrazioni relative alle attività esternalizzate e i campioni di riferimento sono trasferiti al committente o, in alternativa, quest'ultimo è autorizzato ad accedervi;
 - (d) il contraente non subappalta alcun lavoro ad esso affidato oggetto del contratto senza l'autorizzazione scritta del committente.
5. Il committente verifica e valuta le registrazioni e i risultati relativi alle attività esternalizzate e adotta misure opportune, se del caso.

CAPO X

DIFETTI DI QUALITÀ E RICHIAMO DEI PRODOTTI*Articolo 44***Difetti di qualità**

1. È istituito un sistema per garantire che tutti i reclami relativi alla qualità, ricevuti oralmente o per iscritto, siano registrati e sottoposti a indagini approfondite, e che siano attuate azioni adeguate, tra cui il richiamo dei medicinali veterinari, se del caso.
2. Salvo in casi altrimenti giustificati, il personale responsabile della gestione dei reclami relativi alla qualità e delle indagini sui difetti di qualità è indipendente dai servizi di commercializzazione e vendita. Se non partecipa all'indagine, la persona qualificata coinvolta nella certificazione dei lotti in questione è informata tempestivamente.
3. Sono elaborate procedure operative che descrivono le azioni da intraprendere al ricevimento di un reclamo relativo alla qualità. Tali procedure operative riguardano almeno gli aspetti seguenti:
 - (a) la determinazione dell'entità del difetto di qualità;
 - (b) la valutazione dei rischi posti dal difetto di qualità;
 - (c) l'individuazione delle potenziali cause di fondo del difetto di qualità o, qualora tale causa non possa essere accertata, del motivo più probabile;
 - (d) la necessità di adeguate misure di minimizzazione del rischio;

- (e) la necessità di misure correttive o preventive;
 - (f) la valutazione dell'impatto che un'eventuale azione di richiamo potrebbe esercitare sulla disponibilità del medicinale veterinario;
 - (g) le comunicazioni interne ed esterne da realizzare.
4. Se all'interno di un'organizzazione la gestione dei reclami relativi alla qualità e dei presunti difetti di qualità è gestita a livello centrale, i rispettivi ruoli e responsabilità delle parti interessate sono documentati.
5. Se il medicinale veterinario è fabbricato da un'entità diversa dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il ruolo e le responsabilità del fabbricante, del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e di qualsiasi altro terzo pertinente sono definiti per iscritto.
6. Quando in un lotto è rilevato o sospettato un difetto di qualità, è presa in considerazione la necessità di controllare altri lotti o, se del caso, altri prodotti, per determinare se anch'essi siano interessati dal problema. Sono esaminati i lotti che possono contenere parti del lotto o dei componenti difettosi.
7. Le indagini sui difetti di qualità comprendono un riesame delle precedenti relazioni sui difetti di qualità o qualsiasi altra informazione pertinente che indichi problemi specifici o ricorrenti.
8. Nel corso di un'indagine la priorità è assicurare l'adozione di adeguate misure di minimizzazione del rischio. Tutte le decisioni e le misure adottate riflettono il livello di rischio e sono documentate. È monitorata l'efficacia delle misure correttive e preventive attuate.
9. I difetti di qualità sono segnalati tempestivamente al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Nel caso di un difetto di qualità confermato che possa comportare il richiamo del prodotto o limitazioni anomale delle forniture, sono informate inoltre le autorità competenti. Non è necessario notificare le deviazioni non pianificate di cui all'articolo 42.
10. Le misure volte ad affrontare i difetti di qualità sono proporzionate ai rischi, e le priorità sono la protezione degli animali trattati e la sicurezza degli utilizzatori. Ove possibile le azioni da adottare sono discusse preventivamente con le autorità competenti interessate.

Articolo 45

Richiamo dei prodotti

1. Sono stabilite procedure per il richiamo dei prodotti, che comprendono le modalità di avvio del richiamo, i soggetti da informare in caso di richiamo (comprese le autorità competenti) e le modalità di trattamento del materiale richiamato. Sono stabiliti chiaramente il ruolo e i compiti rispettivi del fabbricante e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per quanto riguarda l'avvio e l'organizzazione dei richiami.
2. È garantita la possibilità di avviare tempestivamente e in qualsiasi momento le operazioni di richiamo. In alcuni casi, e al fine di proteggere la salute dei consumatori o degli animali, può essere necessario richiamare i prodotti prima di aver stabilito la causa di fondo o l'effettiva entità del difetto di qualità.
3. L'efficacia della procedura di richiamo è valutata periodicamente, sia durante l'orario di ufficio sia fuori da tale orario. È presa in considerazione la possibilità di eseguire azioni di richiamo simulate e l'esito di tale valutazione è documentato.
4. I prodotti richiamati sono identificati e stoccati separatamente in un'area sicura in attesa di una decisione sul loro destino. Lo stato di avanzamento del richiamo è registrato fino alla conclusione della procedura di richiamo e alla presentazione di una relazione finale, comprendente la riconciliazione tra i quantitativi consegnati dei prodotti o dei lotti in questione e quelli recuperati.
5. Tutte le autorità competenti interessate sono informate prima dell'avvio di un richiamo, tranne nel caso in cui sia necessaria un'azione urgente per proteggere la salute dei consumatori o degli animali. Le autorità competenti sono informate anche nei casi in cui non sia proposta alcuna azione di richiamo per un lotto difettoso perché tale lotto è già scaduto.
6. Oltre ai richiami possono essere prese in considerazione altre azioni di riduzione dei rischi volte a gestire i rischi presentati dai difetti di qualità, come la trasmissione di informazioni adeguate agli operatori sanitari. Tale linea d'azione è discussa e concordata con le autorità competenti.

CAPO XI

DISPOSIZIONI FINALI*Articolo 46***Entrata in vigore e applicazione**

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

Esso si applica a decorrere dal 16 luglio 2026.

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

Fatto a Bruxelles, il 17 ottobre 2025

Per la Commissione

La presidente

Ursula VON DER LEYEN

ALLEGATO I

PRODOTTI STERILI E FABBRICAZIONE ASETTICA

SEZIONE I

AMBITO DI APPLICAZIONE

I requisiti supplementari di cui al presente allegato si applicano alla fabbricazione di prodotti sterili e di prodotti per i quali è necessaria una fabbricazione asettica.

SEZIONE II

PRINCIPI GENERALI

- II.1. La fabbricazione di prodotti sterili è soggetta a requisiti particolari al fine di ridurre al minimo i rischi di contaminazione microbica, endotossinica/pirogenica e da particolato. Sono presi in considerazione in particolare gli aspetti seguenti:
- (a) i locali, le attrezzature e i processi devono essere adeguatamente progettati, qualificati e/o convalidati, e se del caso sottoposti a verifica continua. Occorre prendere in considerazione l'uso di tecnologie appropriate (ad esempio sistemi di barriera ad accesso limitato, isolatori, sistemi robotici, metodi rapidi/alternativi e sistemi di monitoraggio continuo) per accrescere la protezione del prodotto da potenziali fonti esterne di contaminazione endotossinica/pirogenica, microbica e da particolato, e contribuire alla rapida individuazione di potenziali contaminanti presenti nell'ambiente e nel prodotto;
 - (b) il personale deve possedere adeguate qualifiche, esperienza e formazione, con particolare attenzione ai principi inerenti alla protezione dei prodotti sterili;
 - (c) i processi e i sistemi di monitoraggio per la fabbricazione di prodotti sterili devono essere progettati, messi in funzione, qualificati, monitorati e periodicamente verificati da personale con conoscenze adeguate (anche per quanto riguarda gli aspetti relativi al processo e le conoscenze ingegneristiche e microbiologiche pertinenti);
 - (d) le materie prime e i materiali di confezionamento devono essere adeguatamente controllati e sottoposti a prove per garantire che il livello di carica microbica (*bioburden*) e di endotossine/pirogeni sia adatto all'uso;
 - (e) i processi associati alla finitura e alla conservazione dei prodotti sterili non devono compromettere la sterilità del prodotto. Tra gli aspetti da prendere in considerazione al riguardo figurano l'integrità dei contenitori e il mantenimento di condizioni di conservazione adeguate;
 - (f) prima della certificazione o del rilascio del lotto occorre esaminare adeguatamente tutte le non conformità, quali il mancato superamento delle prove di sterilità, gli scostamenti rilevati nel monitoraggio ambientale o le deviazioni dalle procedure stabilite. L'indagine deve determinare il potenziale impatto sul processo e sulla qualità del prodotto e se altri processi o lotti siano potenzialmente interessati. Il motivo dell'inclusione di un prodotto o di un lotto nell'ambito dell'indagine (oppure dell'esclusione da tale ambito) deve essere chiaramente giustificato e registrato.
- II.2. I processi, le attrezzature, i locali e le attività di fabbricazione devono essere gestiti conformemente ai principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità, in modo da individuare, valutare e controllare in modo proattivo i potenziali rischi attinenti alla qualità. Il monitoraggio o le prove non sono considerati di per sé sufficienti a garantire la sterilità.
- II.3. Il fabbricante deve elaborare e attuare nel sito una strategia di controllo della contaminazione. La strategia di controllo della contaminazione deve puntare a evitare la contaminazione individuando tutti i punti critici di controllo e valutando l'efficacia di tutti i controlli (riguardanti la progettazione, nonché procedurali, tecnici e organizzativi) e delle misure di monitoraggio attuate per gestire i rischi. L'efficacia della strategia di controllo della contaminazione deve essere riesaminata periodicamente, e se del caso aggiornata; la strategia deve altresì stimolare un miglioramento continuo dei metodi di fabbricazione e di controllo.

- II.4. Sebbene la strategia di controllo della contaminazione comprenda una serie di misure interconnesse che in genere sono valutate, controllate e monitorate individualmente, l'efficacia delle misure attuate deve essere valutata nel suo complesso.
- II.5. Lo sviluppo della strategia di controllo della contaminazione richiede conoscenze tecniche e di processo dettagliate. Le potenziali fonti di contaminazione sono attribuibili a detriti microbici e cellulari (ad esempio pirogeni ed endotossine) nonché al particolato (ad esempio vetro e altre particelle visibili e subvisibili). Gli elementi da prendere in considerazione nell'ambito di una strategia di controllo della contaminazione comprendono tra l'altro:
- la progettazione degli impianti e dei processi, compresa la relativa documentazione;
 - i locali e le attrezzature;
 - il personale;
 - le utenze;
 - i controlli delle materie prime, compresi i controlli in corso di fabbricazione;
 - i contenitori dei prodotti e i relativi dispositivi di chiusura;
 - l'approvazione dei fornitori di componenti essenziali e dei prestatori di servizi critici;
 - la gestione delle attività esternalizzate e la disponibilità o il trasferimento di informazioni critiche tra le parti;
 - la convalida del processo, compresa la convalida dei processi di sterilizzazione;
 - la manutenzione preventiva: la manutenzione delle attrezzature, delle utenze e dei locali (manutenzione programmata e non programmata) in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione;
 - la pulizia e la disinfezione;
 - i sistemi di monitoraggio, compresa la valutazione della fattibilità dell'introduzione di metodi alternativi scientificamente validi che ottimizzino il rilevamento della contaminazione ambientale;
 - i meccanismi di prevenzione: l'analisi delle tendenze, le indagini dettagliate, la determinazione delle cause di fondo, le azioni correttive e preventive e la necessità di predisporre strumenti di indagine completi;
 - un miglioramento continuo sulla base delle informazioni ricavate dagli elementi citati.
- II.6. Le modifiche dei sistemi in essere devono essere valutate per accertare eventuali impatti sulla strategia di controllo della contaminazione prima e dopo l'attuazione.
- II.7. Il fabbricante deve adottare tutte le misure e le precauzioni necessarie per garantire la sterilità dei prodotti fabbricati nei suoi impianti. Non si deve fare affidamento esclusivamente su un processo finale o una prova del prodotto finito.

SEZIONE III

LOCALI

III.1. **Requisiti generali**

- III.1.1. La fabbricazione di prodotti sterili deve essere effettuata in apposite camere bianche, cui si accede attraverso spogliatoi che fungono da camere di equilibrio per il personale e da camere di equilibrio per le attrezzature e i materiali.
- III.1.2. Nelle camere bianche e negli spogliatoi deve essere mantenuto un livello adeguato di pulizia; questi locali devono essere ventilati con aria convogliata attraverso filtri di efficienza adeguata. I controlli e il monitoraggio devono essere scientificamente giustificati e devono valutare in modo efficace lo stato delle condizioni ambientali delle camere bianche, delle camere di equilibrio e dei passa materiali.

- III.1.3. Le varie operazioni di preparazione dei componenti, di preparazione del prodotto e di riempimento devono essere effettuate adottando adeguate misure tecniche e operative di separazione all'interno della camera bianca o dei locali, per evitare confusione e contaminazioni.
- III.1.4. I sistemi di barriera ad accesso limitato (RABS) ⁽¹⁾ o gli isolatori possono ridurre al minimo la contaminazione microbica associata a interventi umani diretti nella zona critica ⁽²⁾. Il loro impiego deve pertanto essere considerato nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione; il ricorso ad approcci alternativi deve essere giustificato.
- III.1.5. Si devono utilizzare le classi seguenti di camera bianca/zona:
- (a) classe A: per le operazioni ad alto rischio, come la linea di lavorazione asettica, la zona di riempimento, il recipiente dei tappi, il confezionamento primario aperto o la realizzazione di connessioni asettiche con la protezione dell'aria primaria ⁽³⁾.
Le condizioni di classe A sono solitamente assicurate dalla protezione di un flusso d'aria localizzato, come stazioni di lavoro a flusso d'aria unidirezionale ⁽⁴⁾ all'interno dei RABS o degli isolatori. Il mantenimento del flusso d'aria unidirezionale deve essere dimostrato e qualificato in tutta l'area di classe A. Occorre ridurre al minimo l'intervento diretto (ad esempio senza la protezione offerta dalla tecnologia di barriera e delle porte per guanti) da parte degli operatori nell'area di classe A;
 - (b) classe B: si tratta della camera bianca circostante l'area di classe A da utilizzare per la preparazione e il riempimento asettici (esclusi gli isolatori). Le differenze di pressione dell'aria devono essere costantemente monitorate. Si possono prendere in considerazione camere bianche di classe inferiore a B se si utilizza la tecnologia degli isolatori (cfr. sezione III.3.3 del presente allegato);
 - (c) classi C e D: per fasi meno critiche nella fabbricazione di prodotti sterili per i quali il riempimento è effettuato in modo asettico oppure come ambiente circostante per gli isolatori. Si possono utilizzare anche per la preparazione di prodotti sterilizzati terminalmente o per il relativo riempimento.
- III.1.6. Nelle camere bianche e nelle zone critiche tutte le superfici esposte devono essere lisce, impermeabili e ininterrotte per ridurre al minimo la dispersione o l'accumulo di particelle o di microrganismi.
- III.1.7. Per ridurre l'accumulo di polvere e facilitare la pulizia non devono esserci recessi difficili da pulire in modo efficace. Si devono pertanto ridurre al minimo bordi sporgenti, mensole, armadietti e attrezzature. Le porte devono essere progettate in modo da evitare recessi impossibili da pulire. Per questo motivo le porte scorrevoli sono sconsigliate.
- III.1.8. I materiali utilizzati nelle camere bianche, sia per la costruzione della camera che per gli oggetti utilizzati al suo interno, devono essere scelti in modo da ridurre al minimo la generazione di particelle e consentire l'applicazione ripetuta di detergenti, disinfettanti e agenti sporicidi, a seconda dei casi.
- III.1.9. I soffitti devono essere progettati e sigillati in modo da evitare contaminazioni dallo spazio sovrastante.
- III.1.10. Non è consentita l'installazione di lavandini e scarichi nelle aree di classe A e B. Nelle aree di classe diversa tra i macchinari o i lavandini e gli scarichi devono essere installati dispositivi antiriflusso. Nelle camere bianche di classe inferiore gli scarichi a pavimento devono essere muniti di pozzetti o guardie idrauliche progettate per impedire riflussi; inoltre devono essere regolarmente puliti, disinfettati e sottoposti a manutenzione.

⁽¹⁾ Ai fini del presente allegato, per «sistema di barriera ad accesso limitato» si intende un sistema che crea un ambiente chiuso, ma non completamente sigillato, tale da soddisfare determinate condizioni di qualità dell'aria, dotato di un involucro a pareti rigide e guanti integrati per separarne l'interno dall'ambiente circostante della camera bianca. Le superfici interne dei RABS sono disinfettate e decontaminate con un agente sporicida. Gli operatori utilizzano guanti, tute parziali, sistemi/porte di trasferimento rapido e altre porte di trasferimento integrate per effettuare manipolazioni o trasportare materiali all'interno dei RABS. A seconda della progettazione, le porte si aprono raramente e solo in condizioni rigorosamente predefinite.

⁽²⁾ Ai fini del presente allegato, per «zona critica» si intende uno spazio all'interno dell'area di lavorazione asettica in cui il prodotto e le superfici critiche sono esposti all'ambiente.

⁽³⁾ Ai fini del presente allegato, per «aria primaria» si intende l'aria filtrata che non è stata interrotta prima di venire a contatto con il prodotto esposto e con le superfici a contatto con il prodotto.

⁽⁴⁾ Ai fini del presente allegato, per «flusso d'aria unidirezionale» si intende un flusso d'aria che si muove in un'unica direzione, con forza, in modo uniforme e a velocità sufficiente, per eliminare le particelle, in maniera riproducibile, dall'area critica di lavorazione o di prova.

- III.1.11. In tutte le condizioni di operatività le camere bianche devono essere dotate di una ventilazione ad aria filtrata che mantenga una pressione positiva e/o un flusso d'aria rispetto all'ambiente circostante di classe inferiore e che garantisca un efficace ricambio d'aria. Nelle camere adiacenti di classi diverse la differenza di pressione dell'aria deve essere di almeno 10 Pascal (valore indicativo). Occorre prestare particolare attenzione alla protezione della zona critica.
- III.1.12. I requisiti di cui sopra in materia di ventilazione e pressione dell'aria possono essere modificati quando sia necessario per confinare materiali specifici (ad esempio prodotti patogeni, altamente tossici o radioattivi oppure materiali virali o batterici vivi). Le modifiche possono includere camere di equilibrio con pressione positiva o negativa che impediscano al materiale pericoloso di contaminare le aree circostanti. Se per motivi di confinamento è necessario dirigere un flusso d'aria in una zona critica, l'aria deve provenire da un'area di classe uguale o superiore.
- III.1.13. La decontaminazione degli impianti (ad esempio le camere bianche e i sistemi di riscaldamento, ventilazione e condizionamento dell'aria (HVAC)) e il trattamento dell'aria che esce da un'area pulita possono essere necessari per alcune operazioni, in base a una valutazione del rischio (ad esempio nel contesto della produzione che coinvolge materiali patogeni, altamente tossici o radioattivi o materiali virali o batterici vivi, quando vi sia un rischio di diffusione nell'ambiente o sia stata rilevata una contaminazione).
- III.1.14. La configurazione dei flussi d'aria all'interno delle camere bianche e delle zone pulite deve essere visualizzata per dimostrare che non vi è alcun passaggio da aree di classe inferiore ad aree di classe superiore e che l'aria non si sposta da aree meno pulite (come il pavimento), né viene a contatto con gli operatori o le attrezzature trasferendo la contaminazione alle aree di classe superiore. Si applicano in particolare le disposizioni seguenti:
- (a) se è necessario un flusso d'aria unidirezionale⁴, per determinare la conformità si devono effettuare studi di visualizzazione;
 - (b) se si trasferiscono i contenitori di prodotto riempiti e chiusi in una camera bianca adiacente di classe inferiore attraverso un piccolo punto di uscita, gli studi di visualizzazione del flusso d'aria devono dimostrare che l'aria non entra dalle camere bianche di classe inferiore nell'area di classe B;
 - (c) qualora si dimostri che il movimento dell'aria rappresenta un rischio di contaminazione per l'area pulita o la zona critica, si devono attuare misure correttive come il miglioramento della progettazione;
 - (d) si devono effettuare studi sulla configurazione dei flussi d'aria sia a riposo che in operatività (ad esempio simulando gli interventi dell'operatore). Si devono conservare le videoregistrazioni relative alla configurazione dei flussi d'aria. Il risultato degli studi di visualizzazione dell'aria deve essere documentato e tenuto in debita considerazione al momento di stabilire il programma di monitoraggio ambientale dell'impianto.
- III.1.15. Si devono installare indicatori delle differenze di pressione dell'aria tra le camere bianche e/o tra gli isolatori e l'ambiente circostante. I valori di impostazione e la criticità delle differenze di pressione dell'aria devono essere presi in considerazione nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione. Le differenze di pressione dell'aria identificate come critiche devono essere monitorate e registrate costantemente. Deve essere installato un sistema di allarme che segnali immediatamente agli operatori eventuali guasti nella ventilazione o riduzioni delle differenze di pressione dell'aria (al di sotto dei limiti fissati per quelle identificate come critiche). Il segnale di allarme non deve essere disattivato senza una valutazione e deve essere predisposta una procedura per definire le misure da adottare quando è emesso un segnale di allarme. Qualora siano impostati timeout di allarme, questi devono essere valutati e giustificati. Altre differenze di pressione dell'aria devono essere monitorate e registrate a intervalli regolari.
- III.1.16. Gli impianti devono essere progettati in modo che sia possibile osservare le attività di produzione dall'esterno delle aree di classe A e B (ad esempio attraverso l'installazione di finestre o telecamere a distanza con una visione completa dell'area e dei processi per consentire l'osservazione e la supervisione senza che sia necessario accedere all'area). Tale requisito si applica al momento della progettazione di nuovi impianti o durante la ristrutturazione degli impianti esistenti.

III.2. Trasferimento di attrezzature e materiali e movimenti del personale

- III.2.1. Il trasferimento di attrezzature e materiali in entrata e in uscita dalle camere bianche e dalle zone critiche è una delle più importanti fonti potenziali di contaminazione; pertanto si devono effettuare controlli adeguati. In particolare il trasferimento di materiali, attrezzature e componenti nelle aree di classe A o B deve essere effettuato mediante un processo unidirezionale. Ove possibile gli oggetti devono essere sterilizzati e trasferiti in tali aree attraverso sterilizzatori a doppia apertura (ad esempio attraverso un'autoclave o un forno/tunnel di deprogenazione a doppia porta) murati nella parete. Se la sterilizzazione al momento del trasferimento degli oggetti non è possibile, deve essere attuata una procedura convalidata che consegua lo stesso obiettivo di non introdurre contaminazione (ad esempio utilizzando un efficace processo di disinfezione durante il trasferimento, sistemi di trasferimento rapido per isolatori oppure, nel caso di materiali gassosi o liquidi, un filtro che trattiene i batteri). La rimozione di oggetti dalle aree di classe A e B (ad esempio materiali, rifiuti, campioni ambientali) deve essere effettuata mediante un processo unidirezionale separato. Se ciò non è possibile si deve prendere in considerazione una separazione temporale degli spostamenti (materiale in entrata/in uscita) e si devono effettuare controlli adeguati per evitare potenziali contaminazioni.
- III.2.2. Solo i materiali e le attrezzature che sono stati inclusi in un elenco approvato, elaborato sulla base di una valutazione durante la convalida del processo di trasferimento, devono essere trasferiti nelle aree di classe A o B attraverso una camera di equilibrio o un passa materiali. Gli oggetti non approvati che richiedono un trasferimento devono essere preventivamente approvati in via eccezionale.
- III.2.3. Il trasferimento di materiali o attrezzature da un'area di classe inferiore o non classificata a un'area pulita di classe superiore deve prevedere operazioni di pulizia e disinfezione commisurate ai rischi. Le attrezzature e i materiali (destinati ad essere utilizzati nell'area di classe A) devono essere protetti durante il transito attraverso l'area di classe B. Devono essere applicate e registrate adeguate misure di valutazione e di attenuazione dei rischi, tra cui un programma specifico di disinfezione e monitoraggio approvato dal servizio responsabile della garanzia della qualità.
- III.2.4. Le camere di equilibrio devono essere progettate e utilizzate in modo da garantire la separazione fisica e ridurre al minimo la contaminazione microbica e da particelle delle diverse aree; devono inoltre essere utilizzate per i materiali trasferiti e il personale in movimento tra classi diverse. Ove possibile le camere di equilibrio utilizzate per i movimenti del personale devono essere separate da quelle utilizzate per il trasferimento del materiale. Se ciò non è possibile si deve prendere in considerazione una separazione temporale degli spostamenti (personale/materiale). Le camere di equilibrio devono essere ventilate efficacemente con aria filtrata per garantire il mantenimento della rispettiva classe. La parte terminale della camera di equilibrio deve essere, nello stato «a riposo», della stessa classe di pulizia (particelle vitali e particelle totali) della camera bianca a cui conduce. È auspicabile l'utilizzo di spogliatoi separati per l'ingresso e l'uscita dall'area di classe B. Se ciò non è possibile si deve prendere in considerazione una separazione temporale delle attività (ingresso/uscita). Se il rischio di contaminazione è elevato, si devono utilizzare spogliatoi separati per l'ingresso e l'uscita dalle aree di produzione.
- III.2.5. Nella progettazione delle camere di equilibrio si devono prendere in considerazione gli aspetti seguenti:
- camere di equilibrio per il personale⁽⁵⁾: in generale i lavamani devono essere installati solo nella parte iniziale dello spogliatoio e non devono essere presenti negli spogliatoi da cui si accede direttamente all'area di classe B;
 - camere di equilibrio per il materiale⁽⁶⁾: la camera di equilibrio e i passa materiali devono essere progettati in modo da proteggere l'ambiente di classe superiore, ad esempio mediante un efficace ricambio d'aria assicurato da un'attiva ventilazione ad aria filtrata.

Per i passa materiali e le camere di equilibrio (destinati al materiale e al personale) le porte di ingresso e di uscita non si devono aprire simultaneamente. Per le camere di equilibrio che conducono alle aree di classe A e B si deve utilizzare un sistema di interbloccaggio. Per le camere di equilibrio che conducono alle aree di classe C e D si deve installare almeno un sistema di allarme visivo e/o acustico. Se necessario per mantenere la segregazione dell'area, si deve prevedere un intervallo di tempo tra la chiusura e l'apertura delle porte interbloccate.

⁽⁵⁾ Ai fini del presente allegato, per «camera di equilibrio per il personale» si intende un'area a pulizia crescente utilizzata per l'ingresso del personale (ad esempio dall'area di classe D a quella di classe C o dall'area di classe C a quella di classe B).

⁽⁶⁾ Ai fini del presente allegato, per «camera di equilibrio per il materiale» si intende un'area utilizzata per il trasferimento di materiali e attrezzature.

III.3. Tecnologie di barriera

III.3.1. Gli isolatori e i RABS nonché i processi associati devono essere progettati in modo da assicurare la protezione attraverso la separazione dell'ambiente di classe A dall'ambiente della camera circostante. I pericoli causati dall'ingresso o dalla rimozione di oggetti durante la lavorazione sono ridotti al minimo mediante l'applicazione di tecnologie adeguate o di sistemi convalidati.

III.3.2. La progettazione della tecnologia e dei processi utilizzati deve garantire il mantenimento di condizioni adeguate nella zona critica per proteggere il prodotto esposto durante le operazioni.

(a) Requisiti per gli isolatori:

- la progettazione degli isolatori aperti deve garantire condizioni di classe A con la protezione dell'aria primaria nella zona critica e un flusso d'aria unidirezionale orientato sui prodotti esposti per tenerli puliti durante la lavorazione;
- la progettazione degli isolatori chiusi deve garantire condizioni di classe A con una protezione adeguata per i prodotti esposti durante la lavorazione. Negli isolatori chiusi in cui si effettuano operazioni semplici non occorre che il flusso d'aria sia completamente unidirezionale. Eventuali flussi d'aria turbolenti ⁽⁷⁾ non devono però accrescere il rischio di contaminazione dei prodotti esposti. Se le linee di lavorazione sono inserite in isolatori chiusi, si devono garantire condizioni di classe A con la protezione dell'aria primaria nella zona critica e un flusso d'aria unidirezionale orientato sui prodotti esposti per tenerli puliti durante la lavorazione;
- gli isolatori a pressione negativa devono essere utilizzati solo quando il confinamento del prodotto è considerato essenziale (ad esempio per i prodotti radiofarmaceutici) e si devono applicare misure specializzate di controllo dei rischi per evitare di compromettere la zona critica.

(b) Requisiti per i RABS: la progettazione dei RABS deve garantire condizioni di classe A con flusso d'aria unidirezionale e protezione dell'aria primaria nella zona critica. Occorre mantenere un flusso d'aria positivo dalla zona critica all'ambiente circostante.

III.3.3. L'ambiente circostante per isolatori o RABS deve garantire che il rischio di trasferimento della contaminazione sia ridotto al minimo.

(a) Requisiti per gli isolatori:

- la classificazione dell'ambiente circostante deve basarsi su una valutazione del rischio e giustificata nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione. L'ambiente circostante per gli isolatori aperti deve generalmente corrispondere come minimo alla classe C, mentre quello per gli isolatori chiusi deve corrispondere come minimo alla classe D;
- le considerazioni fondamentali nell'effettuare la valutazione dei rischi per la strategia di controllo della contaminazione di un isolatore comprendono il programma di biodecontaminazione, la portata dell'automazione, l'impatto delle manipolazioni con guanti tali da compromettere potenzialmente la protezione dell'aria primaria dei punti critici del processo, l'impatto della potenziale perdita di integrità della barriera/dei guanti, i meccanismi di trasferimento utilizzati e attività quali la configurazione o la manutenzione che possono richiedere l'apertura delle porte prima della biodecontaminazione finale dell'isolatore. Qualora siano individuati ulteriori rischi di processo, si deve applicare una classe più elevata per l'ambiente circostante, tranne i casi in cui sia adeguatamente giustificato un approccio diverso nella strategia di controllo della contaminazione;
- devono essere eseguiti studi sulla configurazione dei flussi d'aria presso le interfacce degli isolatori aperti per dimostrare l'assenza di ingresso d'aria.

⁽⁷⁾ Ai fini del presente allegato, per «flusso d'aria turbolento» si intende un flusso d'aria non unidirezionale. Il flusso d'aria turbolento nelle camere bianche deve assicurare il ricambio d'aria nella camera bianca attraverso la distribuzione del flusso miscelato, per mantenere una qualità dell'aria accettabile.

- (b) Requisiti per i RABS: l'ambiente circostante per i RABS utilizzati per la lavorazione asettica deve corrispondere come minimo alla classe B; devono inoltre essere eseguiti studi sulla configurazione dei flussi d'aria per dimostrare l'assenza di ingresso d'aria durante gli interventi, comprese se del caso le aperture delle porte.

III.3.4. I materiali utilizzati nei sistemi a guanti (sia per gli isolatori che per i RABS) devono presentare un'adeguata resistenza meccanica e chimica. La frequenza di sostituzione dei guanti deve essere definita nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione.

- (a) Requisiti per gli isolatori:

- le prove di tenuta del sistema a guanti devono essere effettuate con una metodologia adeguata, tenendo conto dell'uso previsto e dei rischi connessi. Le prove devono essere effettuate a intervalli definiti. In generale le prove di integrità dei guanti devono essere effettuate almeno all'inizio e alla fine di ogni lotto o campagna. A seconda della durata della campagna potrebbero rivelarsi necessarie ulteriori prove di integrità dei guanti.

Il monitoraggio dell'integrità dei guanti comprende un'ispezione visiva associata a ciascun uso e a seguito di qualsiasi manipolazione suscettibile di compromettere l'integrità del sistema.

Per le attività di lavorazione asettica manuale (in cui l'operatore prepara, riempie, colloca e/o sigilla manualmente un contenitore aperto con un prodotto sterile) nelle quali si produce una singola unità o un lotto di dimensioni ridotte, la frequenza della verifica dell'integrità può basarsi su altri criteri, come l'inizio e la fine di ogni sessione di fabbricazione;

- le prove di integrità/tenuta del sistema degli isolatori devono essere effettuate a intervalli definiti.

- (b) Requisiti per i RABS: i guanti utilizzati nell'area di classe A devono essere sterilizzati prima dell'installazione, e sterilizzati o efficacemente biodecontaminati con un metodo convalidato prima di ogni campagna di fabbricazione. Se durante il funzionamento si verifica un'esposizione all'ambiente circostante, dopo ogni esposizione si deve effettuare una disinfezione secondo una metodologia approvata. I guanti devono essere esaminati visivamente ad ogni uso e le prove di integrità devono essere effettuate a intervalli periodici.

III.3.5. I metodi di decontaminazione (pulizia e biodecontaminazione, e se del caso inattivazione dei materiali biologici) devono essere debitamente documentati. Il processo di pulizia prima della fase di biodecontaminazione è essenziale in quanto eventuali residui rimasti possono inibire l'efficacia del processo di decontaminazione. Occorre dimostrare che i detergenti e gli agenti di biodecontaminazione utilizzati non incidono negativamente sul prodotto fabbricato all'interno dei RABS o dell'isolatore.

- (a) Requisiti per gli isolatori: il processo di biodecontaminazione dell'interno deve essere automatizzato, convalidato e controllato nell'ambito di parametri del ciclo definiti e deve comprendere un agente sporicida in forma adeguata (ad esempio in forma gassosa o vaporizzata). I guanti devono essere adeguatamente estesi con dita separate per garantire il contatto con l'agente. I metodi utilizzati (pulizia e biodecontaminazione sporicida) devono rendere le superfici interne e la zona critica dell'isolatore esenti da microrganismi vitali.
- (b) Requisiti per i RABS: la disinfezione sporicida deve prevedere l'applicazione di routine di un agente sporicida, utilizzando un metodo convalidato di cui è dimostrata la capacità di coprire tutte le aree delle superfici interne e garantire un ambiente adatto alla lavorazione asettica.

III.4. Qualifica delle camere bianche e delle attrezzature per aria pulita

III.4.1. Le camere bianche e le attrezzature per aria pulita, come le unità di flusso d'aria unidirezionale ⁽⁸⁾, i RABS e gli isolatori, utilizzate per la fabbricazione di prodotti sterili/la fabbricazione asettica, devono essere qualificate in base alle caratteristiche dell'ambiente richieste. Ogni operazione di fabbricazione richiede un adeguato livello di pulizia ambientale in operatività al fine di ridurre al minimo il rischio di contaminazione del prodotto o dei materiali manipolati. Occorre inoltre mantenere adeguati livelli di pulizia «a riposo» e «in operatività».

III.4.2. La qualifica delle camere bianche e delle attrezzature per aria pulita si svolge conformemente all'allegato V. Con la qualifica delle camere bianche e delle attrezzature per aria pulita si valuta il livello di conformità di una camera bianca o di attrezzature per aria pulita classificate ai requisiti pertinenti, tenendo conto dell'uso previsto ⁽⁹⁾. Si illustrano di seguito alcuni requisiti di qualifica (pertinenti per la progettazione o il funzionamento dell'installazione):

- prove di tenuta e integrità del sistema di filtri installato;
- prove del flusso d'aria - volume e velocità;
- prova della differenza di pressione dell'aria;
- prova e visualizzazione della direzione del flusso d'aria;
- contaminazione microbica aerea e superficiale;
- prova di misurazione della temperatura;
- prova di umidità relativa;
- prova di recupero;
- prova di tenuta del confinamento;

III.4.3. La classificazione delle camere bianche fa parte della qualifica delle stesse. Mediante la classificazione delle camere bianche, si valuta il livello di pulizia dell'aria misurando la concentrazione totale di particelle. Le attività di classificazione devono essere programmate ed eseguite in modo da evitare qualsiasi impatto sulla qualità dei processi o dei prodotti. Ad esempio la classificazione iniziale deve essere effettuata durante operazioni simulate, mentre la riclassificazione deve aver luogo durante operazioni simulate o durante la simulazione del processo asettico.

III.4.4. Per la classificazione delle camere bianche si misura la quantità totale di particelle di dimensioni pari o superiori a 0,5 e 5 µm. Tale misurazione deve essere effettuata sia a riposo che mediante operazioni simulate in conformità dei limiti specificati nella tabella 1:

- lo stato «a riposo» è la condizione in cui l'installazione di tutte le utenze è completa, compresi gli eventuali HVAC funzionanti, con le principali attrezzature di fabbricazione installate come specificato ma non operative e senza personale presente nella camera;
- i limiti per le particelle totali indicati nella tabella 1 per lo stato «a riposo» devono essere raggiunti dopo un periodo di «ripulitura» al termine delle operazioni e delle attività di pulizia/*line clearance*. Il periodo di «ripulitura» (valore indicativo inferiore a 20 minuti) deve essere determinato durante la qualifica delle camere, documentato e rispettato nelle procedure svolte per ripristinare uno stato di pulizia qualificato in caso di interruzione durante le operazioni;

⁽⁸⁾ Ai fini del presente allegato, per «unità di flusso d'aria unidirezionale» si intende una cabina dotata di flusso d'aria unidirezionale filtrato. Il concetto è intercambiabile con quello di «unità di flusso d'aria laminare».

⁽⁹⁾ Si noti che la qualifica delle camere bianche è un processo diverso dal monitoraggio ambientale.

- lo stato «in operatività» è la condizione in cui l'installazione della camera bianca è completa, il sistema HVAC è pienamente operativo, le attrezzature sono installate e funzionanti nella modalità operativa definita dal fabbricante, ed è presente il numero massimo di membri del personale che svolgono o simulano funzioni operative di routine.

Tabella 1

Concentrazione massima consentita di particelle totali ai fini della classificazione

Classe	Limiti massimi per le particelle totali $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limiti massimi per le particelle totali $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	a riposo	in operatività	a riposo	in operatività
A	3 520	3 520	Non specificati ⁽¹⁾	Non specificati ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	Non specificati ⁽¹⁾	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Non predefiniti ⁽²⁾	29 300	Non predefiniti ⁽²⁾

⁽¹⁾ Se del caso si può prendere in considerazione una classificazione comprendente le particelle da $5 \mu\text{m}$, conformemente alla strategia di controllo della contaminazione o alle tendenze storiche.

⁽²⁾ Per la classe D i limiti in operatività non sono predefiniti. Se del caso il costruttore deve stabilire i limiti in operatività pertinenti sulla base di una valutazione del rischio e di dati di routine.

- III.4.5. Per la classificazione della camera bianca si deve rispettare il numero minimo di punti di campionamento e la loro collocazione come stabilito nella norma ISO 14644, parte 1. Per quanto riguarda l'area di lavorazione asettica e l'ambiente circostante (rispettivamente le aree di classe A e B), si devono prendere in considerazione opportuni punti di campionamento supplementari tenendo conto dei rischi e si devono valutare tutte le aree di lavorazione critiche, come il punto di riempimento e gli alimentatori per la chiusura dei contenitori. I punti critici di lavorazione devono essere determinati sulla base di una valutazione dei rischi documentata e della conoscenza del processo e delle operazioni da eseguire nell'area.

- III.4.6. La velocità dell'aria fornita dai sistemi di flusso d'aria unidirezionale deve essere chiaramente giustificata nel protocollo di qualifica, compreso il punto di misurazione della velocità dell'aria. La velocità dell'aria deve essere progettata, misurata e mantenuta in modo da garantire che un adeguato movimento unidirezionale dell'aria protegga il prodotto e i componenti aperti nella posizione di lavoro (ad esempio in caso di operazioni ad alto rischio e di esposizione del prodotto e/o dei componenti). I sistemi di flusso d'aria unidirezionale devono fornire una velocità dell'aria omogenea compresa tra 0,36 e 0,54 m/s (valore indicativo) nella posizione di lavoro, salvo diversa giustificazione scientifica nella strategia di controllo della contaminazione. Gli studi di visualizzazione del flusso d'aria devono essere correlati alla misurazione della velocità dell'aria.

- III.4.7. Il livello di contaminazione microbica delle camere bianche deve essere determinato nell'ambito della qualifica delle camere bianche. Il numero di punti di campionamento deve basarsi su una valutazione dei rischi documentata e sui risultati ottenuti dalla classificazione della camera, dagli studi di visualizzazione dell'aria e dalla conoscenza del processo e delle operazioni da eseguire nell'area. I limiti massimi di contaminazione microbica durante la qualifica per ciascuna classe sono riportati nella tabella 2. La qualifica comprende sia lo stato «a riposo» che quello «in operatività».

Tabella 2

Livello massimo di contaminazione microbica consentito durante la qualifica

Classe	Campione di aria CFU (°)/m ³	Piastre di sedimentazione (diametro 90 mm) CFU/4 ore (°)	Piastre di contatto (diametro 55 mm) CFU/piastra
A	Nessuna crescita		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(°) Ai fini del presente allegato, per «unità formante colonia» o «CFU» si intende un'unica colonia rilevabile proveniente da uno o più microrganismi. Le unità formanti colonia sono generalmente espresse in CFU per ml per i campioni liquidi, CFU per m³ per il campione di aria e CFU per campione per i campioni acquisiti su un mezzo solido come le piastre di decantazione o le piastre di contatto.

(°) Le piastre di sedimentazione devono essere esposte per la durata delle operazioni e sostituite a seconda delle necessità dopo quattro ore al massimo. Il tempo di esposizione deve basarsi su studi di recupero e non deve consentire l'essiccazione dei mezzi di coltura utilizzati.

Nota 1: tutti i metodi indicati per una classe specifica nella tabella devono essere utilizzati per qualificare l'area di quella classe specifica. Se non si utilizza uno dei metodi indicati nella tabella oppure si utilizzano metodi alternativi, occorre giustificare adeguatamente l'approccio adottato.

Nota 2: i limiti si applicano utilizzando le CFU in tutto il documento. Se si utilizzano tecnologie diverse o nuove che presentano risultati in modo diverso dalle CFU, il fabbricante deve giustificare scientificamente i limiti applicati, e ove possibile correlarli alle CFU.

Nota 3: per la qualifica degli indumenti del personale si applicano i limiti indicati per le piastre di contatto e le impronte dei guanti di cui alla tabella 6.

Nota 4: i metodi di campionamento non devono comportare rischi di contaminazione per le operazioni di fabbricazione.

III.4.8. La ripetizione del processo di qualifica delle camere bianche e delle attrezzature per aria pulita deve essere effettuata periodicamente secondo procedure definite, e deve comprendere almeno gli elementi seguenti:

- classificazione della camera bianca (concentrazione totale di particelle);
- prova di integrità dei filtri finali;
- misurazione del volume del flusso d'aria;
- verifica della differenza di pressione dell'aria tra le camere;
- prova di velocità dell'aria; questa prova è necessaria per le zone di riempimento dotate di flusso d'aria unidirezionale (ad esempio per il riempimento con prodotti sterilizzati terminalmente o l'ambiente circostante alle aree di classe A e i RABS). Nel caso delle aree di classe B, C e D, l'esecuzione della prova di velocità dell'aria deve basarsi su una valutazione dei rischi che deve essere documentata nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione. Infine per le classi con flusso d'aria non unidirezionale la prova di velocità dell'aria deve essere sostituita da una misurazione della prova di recupero.

III.4.9. L'intervallo di tempo massimo per la ripetizione del processo di qualifica delle aree di classe A e B è di sei mesi, mentre per le aree di classe C e D l'intervallo di tempo massimo per la ripetizione del processo di qualifica è di 12 mesi.

Inoltre un'adeguata ripetizione del processo di qualifica consistente almeno nelle prove di cui sopra deve essere effettuata anche dopo il completamento di un'azione correttiva attuata per rettificare una non conformità nelle attrezzature o nei locali, oppure se del caso dopo modifiche delle attrezzature, dei locali o dei processi. Tra gli esempi di modifiche che richiedono la ripetizione del processo di qualifica figurano l'interruzione del movimento dell'aria che incide sul funzionamento dell'impianto, una modifica nella progettazione della camera bianca o dei parametri operativi del sistema HVAC oppure le attività di manutenzione che incidono sul funzionamento dell'impianto (ad esempio la sostituzione dei filtri finali).

III.5. Disinfezione

- III.5.1. Occorre prestare particolare attenzione alla disinfezione delle camere bianche. In particolare occorre pulire e disinfettare accuratamente le camere bianche conformemente a un programma scritto. Si devono utilizzare disinfettanti di vari tipi per garantire che, qualora abbiano modalità d'azione diverse, il loro uso combinato sia efficace contro batteri e funghi. La disinfezione comprende l'uso periodico di un agente sporicida. Si deve effettuare periodicamente il monitoraggio per valutare l'efficacia del programma di disinfezione e individuare cambiamenti nei tipi di flora microbica (ad esempio organismi resistenti al regime di disinfezione in uso).

Affinché la disinfezione sia efficace, è necessario effettuare una pulizia preventiva per eliminare la contaminazione superficiale. In alcuni casi inoltre si deve effettuare un processo di pulizia per rimuovere efficacemente i residui di disinfettante.

- III.5.2. Il processo di disinfezione deve essere convalidato. Gli studi di convalida devono dimostrare l'idoneità e l'efficacia dei disinfettanti nelle loro specifiche modalità di utilizzo e sul tipo di materiale superficiale, o di materiale rappresentativo se ciò è giustificato; tali studi devono inoltre corroborare i termini di scadenza in uso delle soluzioni preparate.
- III.5.3. I disinfettanti e i detergenti utilizzati nelle aree di classe A e B devono essere sterili prima dell'uso. È altresì possibile che anche i disinfettanti utilizzati nelle aree di classe C e D debbano essere sterili se ciò è ritenuto opportuno nella strategia di controllo della contaminazione. Se i disinfettanti e i detergenti sono diluiti/preparati dal fabbricante del prodotto sterile, ciò deve avvenire in modo da evitare la contaminazione e deve essere effettuato un monitoraggio della contaminazione microbica. Le diluizioni devono essere conservate in contenitori precedentemente puliti (e se del caso sterilizzati) e devono essere conservate solo per il pertinente periodo definito. Se i disinfettanti e i detergenti sono forniti «pronti all'uso», possono essere accettati i risultati dei certificati di analisi o di conformità a condizione che siano state completate con successo le opportune qualifiche del venditore.
- III.5.4. Se si utilizzano la fumigazione o la disinfezione a vapore (ad esempio il perossido di idrogeno vaporizzato) nelle camere bianche e sulle relative superfici, occorre comprendere e convalidare l'efficacia dell'agente di fumigazione e del sistema di dispersione utilizzato.

SEZIONE IV**ATTREZZATURE**

- IV.1. Deve essere disponibile una descrizione scritta e dettagliata delle attrezzature (compresi se del caso diagrammi di processo e della strumentazione), che deve far parte del pacchetto di qualifica iniziale e deve essere aggiornata.
- IV.2. I requisiti in materia di monitoraggio delle attrezzature devono essere fissati nell'ambito della qualifica. Occorre riconoscere e valutare gli eventi di allarme per processi e attrezzature in modo da individuarne le tendenze. La frequenza con cui si valutano gli allarmi deve basarsi sulla loro criticità (gli allarmi critici devono essere esaminati immediatamente).
- IV.3. Per quanto possibile, attrezzature, impianti e servizi devono essere progettati e installati in modo che le operazioni, la manutenzione e le riparazioni possano essere effettuate al di fuori della camera bianca. Se è necessario effettuare la manutenzione all'interno della camera bianca e non è possibile mantenere gli standard di pulizia e/o asepsi richiesti, si devono prendere in considerazione precauzioni come quelle di limitare l'accesso all'area di lavoro a personale specifico oppure di redigere protocolli di lavoro e procedure di manutenzione chiaramente definiti. Si devono inoltre prendere in considerazione ulteriori operazioni di pulizia, disinfezione e monitoraggio ambientale. Se è necessaria, la sterilizzazione delle attrezzature deve essere effettuata, ove possibile, dopo il completo riassettaggio.
- IV.4. Il processo di pulizia deve essere convalidato per confermarne la capacità di eliminare eventuali residui o detriti suscettibili di incidere negativamente sull'efficacia del disinfettante utilizzato, nonché di ridurre al minimo la contaminazione chimica, microbica e da particolato del prodotto durante il processo e prima della disinfezione.

- IV.5. Per i processi asettici si devono sterilizzare le parti a contatto diretto e indiretto con i prodotti. Ai fini della conformità a questo requisito, per «parti a contatto diretto con il prodotto» si intendono le parti delle attrezzature che il prodotto attraversa, quali aghi o pompe di riempimento, mentre per «parti a contatto indiretto con il prodotto» si intendono le parti delle attrezzature che non sono a contatto con il prodotto ma che possono entrare in contatto con altre superfici sterilizzate, critiche per la sterilità complessiva del prodotto (ad esempio oggetti sterilizzati quali recipienti e guide dei tappi e componenti sterilizzati).
- IV.6. Tutte le attrezzature come sterilizzatori, sistemi di trattamento dell'aria (compresa la filtrazione dell'aria) e sistemi idrici devono essere sottoposte a qualifica, monitoraggio e manutenzione programmata. Una volta completata la manutenzione, il loro ritorno in esercizio deve essere approvato.
- IV.7. In caso di manutenzione non programmata di attrezzature critiche per la sterilità del prodotto, si deve effettuare e registrare una valutazione del potenziale impatto sulla sterilità del prodotto.
- IV.8. È vietato installare un nastro trasportatore che attraversi il divisorio tra un'area di classe A o di classe B e un'area di lavorazione con una pulizia dell'aria inferiore, tranne nel caso in cui il nastro stesso sia sottoposto a sterilizzazione continua (ad esempio in un tunnel di sterilizzazione).
- IV.9. I contatori di particelle, compresi i tubi di campionamento, devono essere qualificati. Si devono prendere in considerazione le specifiche raccomandate dal fabbricante per quanto riguarda il diametro del tubo e i raggi di curvatura. Di norma la lunghezza del tubo non deve essere superiore a un metro, tranne nel caso in cui ciò sia giustificato, e il numero di curve deve essere ridotto al minimo. Ai fini della classificazione devono essere utilizzati contatori portatili di particelle con tubi di campionamento di modesta lunghezza. Nei sistemi a flusso d'aria unidirezionale devono essere utilizzate le teste di campionamento isocinetico ⁽¹⁰⁾, che devono essere orientate in modo appropriato e collocate il più vicino possibile ai punti critici per garantire la rappresentatività dei campioni.

SEZIONE V

UTENZE

V.1. **Requisiti generali**

- V.1.1. La natura e la portata dei controlli da effettuare sui sistemi di utenze devono essere commisurate al rischio per la qualità del prodotto associato all'utenza. L'impatto dell'utenza sulla qualità del prodotto deve essere determinato mediante una valutazione dei rischi e documentato nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione.

Le utenze seguenti possono generalmente essere considerate associate a un rischio più elevato:

- le utenze che sono a contatto diretto con il prodotto, ad esempio l'acqua usata per il lavaggio e il risciacquo, il gas e il vapore usati per la sterilizzazione;
- i materiali di contatto destinati a diventare parte del prodotto;
- le superfici che entrano in contatto con il prodotto;
- le utenze che hanno un impatto diretto sul prodotto in altro modo.

- V.1.2. Le utenze devono essere progettate, installate, qualificate, gestite, sottoposte a manutenzione e monitorate in modo da garantire che il sistema di utenze funzioni come previsto.

- V.1.3. I risultati per i parametri critici e le caratteristiche qualitative critiche delle utenze ad alto rischio devono essere soggetti ad analisi periodiche delle tendenze per garantire che le capacità del sistema rimangano adeguate.

⁽¹⁰⁾ Ai fini del presente allegato, per «testa di campionamento isocinetico» si intende una testa di campionamento progettata in modo da perturbare il meno possibile l'aria affinché nell'ugello entrino le stesse particelle che avrebbero attraversato l'area in assenza dell'ugello (ossia la condizione di campionamento in cui la velocità media dell'aria all'ingresso della sonda di campionamento è quasi la stessa ($\pm 20\%$) della velocità media del flusso d'aria in quel punto).

V.1.4. Le registrazioni dell'installazione del sistema di utenze devono essere conservate per l'intero ciclo di vita del sistema di utenze, compresi disegni e diagrammi schematici, materiali da costruzione e specifiche del sistema. Tra le informazioni importanti che si devono conservare figurano:

- la direzione del flusso, la pendenza, il diametro e la lunghezza delle tubazioni;
- i dati relativi a serbatoi e recipienti;
- valvole, filtri, scarichi, punti di campionamento e punti di utilizzo.

V.1.5. Nelle camere bianche non devono essere presenti tubi, condutture e altre utenze; se è inevitabile, la loro installazione deve avvenire in modo da evitare recessi, aperture non sigillate o superfici difficili da pulire. L'installazione deve inoltre consentire la pulizia e la disinfezione della superficie esterna dei tubi.

V.2. Sistemi idrici ⁽¹⁾

V.2.1. Gli impianti per il trattamento delle acque e i sistemi di distribuzione devono essere progettati, costruiti, installati, messi in funzione, qualificati, monitorati e sottoposti a manutenzione in modo da evitare la contaminazione microbiologica e garantire un sicuro approvvigionamento di acqua con adeguate caratteristiche qualitative. In particolare si devono adottare misure per ridurre al minimo il rischio di presenza di particolato, la contaminazione/proliferazione microbica ed endotossinica/pirogenica (occorre ad esempio prevedere una pendenza delle tubazioni che garantisca lo scarico completo e eviti «bracci morti» ⁽²⁾) Se nel sistema sono inclusi filtri, occorre prestare particolare attenzione al monitoraggio e alla manutenzione di questi ultimi.

V.2.2. I sistemi idrici devono essere qualificati e convalidati per mantenere livelli adeguati di controllo fisico, chimico e microbico, tenendo conto degli effetti delle variazioni stagionali.

V.2.3. Nei sistemi di distribuzione dell'acqua il flusso d'acqua attraverso i tubi deve rimanere turbolento, per ridurre al minimo il rischio di adesione microbica e la successiva formazione di biopellicola. La portata deve essere stabilita durante la qualifica, e poi regolarmente monitorata.

V.2.4. L'acqua per preparazioni iniettabili deve essere prodotta da acqua conforme alle specifiche definite durante il processo di qualifica; deve inoltre essere conservata e distribuita in modo da ridurre al minimo il rischio di crescita microbica (ad esempio mediante circolazione costante a una temperatura superiore a 70 °C). L'acqua per preparazioni iniettabili inoltre deve essere prodotta mediante distillazione o mediante un processo di purificazione equivalente alla distillazione, come l'osmosi inversa associata ad altre tecniche appropriate quali l'elettrodeionizzazione (EDI), l'ultrafiltrazione o la nanofiltrazione.

V.2.5. Se i serbatoi di stoccaggio dell'acqua per preparazioni iniettabili sono dotati di filtri di sfio idrofobici che trattengono i batteri, tali filtri non devono costituire una fonte di contaminazione e si deve sottoporre a prova l'integrità del filtro prima dell'installazione e dopo l'uso. Occorre altresì predisporre controlli per evitare la formazione di condensa sul filtro (ad esempio mediante riscaldamento).

V.2.6. Per ridurre al minimo il rischio di formazione di biopellicola, la sterilizzazione, la disinfezione o la rigenerazione dei sistemi idrici devono essere effettuate secondo un calendario prestabilito, oltre che come azione correttiva in seguito a risultati fuori limite o al di fuori delle specifiche. Quando si utilizzano sostanze chimiche per disinfettare un sistema idrico, deve essere successivamente eseguita una procedura convalidata di risciacquo/lavaggio. L'acqua deve essere inoltre sottoposta a prova dopo la disinfezione/rigenerazione. I risultati delle prove chimiche devono essere controllati prima del ritorno in esercizio del sistema idrico, e si deve verificare che i risultati microbiologici/relativi alle endotossine rientrino nelle specifiche prima di prendere in considerazione per la certificazione/il rilascio i lotti fabbricati utilizzando l'acqua del sistema.

⁽¹⁾ Ai fini del presente allegato, per «sistema idrico» si intende un sistema per la produzione, lo stoccaggio e la distribuzione di acqua, solitamente conforme a un grado specifico della Farmacopea (ad esempio acqua depurata e acqua per preparazioni iniettabili).

⁽²⁾ Ai fini del presente allegato, per «braccio morto» si intende un tratto di tubo in cui la circolazione è assente (ossia in cui il fluido può rimanere statico) di lunghezza superiore al triplo del diametro interno del tubo.

- V.2.7. Si deve effettuare un regolare monitoraggio chimico e microbico dei sistemi idrici per garantire che l'acqua continui a soddisfare i requisiti delle Farmacopee pertinenti. I livelli di allerta devono essere fissati sulla base dei dati di qualifica iniziali; in seguito devono essere rivalutati periodicamente sulla base dei dati ottenuti durante le nuove qualifiche, il monitoraggio di routine e le indagini. Occorre inoltre effettuare una verifica dei dati di monitoraggio continuo per individuare eventuali tendenze negative nelle prestazioni del sistema. I programmi di campionamento devono basarsi sui dati relativi alle qualifiche, e devono prendere in considerazione i punti di campionamento del potenziale scenario più pessimistico, garantendo che sia incluso ogni giorno almeno un campione rappresentativo dell'acqua utilizzata per i processi di fabbricazione, nonché qualsiasi altro requisito supplementare eventualmente necessario in conformità della strategia di controllo della contaminazione. Per garantire che campioni d'acqua rappresentativi siano ottenuti periodicamente per l'analisi, i programmi di campionamento devono riguardare tutti i punti di scarico e di utilizzo a un intervallo specificato.
- V.2.8. Gli scostamenti dal livello di allerta devono essere documentati e verificati, includendo un'indagine per determinare se lo scostamento sia un evento singolo (isolato) oppure se i risultati siano indicativi di una tendenza negativa o del deterioramento del sistema. Ogni scostamento dal limite d'azione deve essere esaminato per determinare le probabili cause di fondo e l'eventuale impatto sulla qualità del prodotto e sui processi di fabbricazione.
- V.2.9. I sistemi di acqua per preparazioni iniettabili devono comprendere sistemi di monitoraggio continuo, ad esempio per il carbonio organico totale (TOC) e la conduttività, in quanto questi, rispetto al campionamento discreto, possono offrire un'indicazione migliore delle prestazioni complessive del sistema. L'ubicazione dei sensori deve basarsi sul rischio.
- V.2.10. L'acqua utilizzata nella produzione deve essere conforme all'attuale monografia della Farmacopea pertinente.
- V.3. **Utilizzo del vapore come agente sterilizzante diretto**
- V.3.1. L'acqua di alimentazione di un generatore di vapore puro (vapore pulito) deve essere adeguatamente depurata. I generatori di vapore puro devono essere progettati, qualificati e utilizzati in modo da garantire che la qualità del vapore prodotto corrisponda ai livelli definiti di sostanze chimiche e di endotossine.
- V.3.2. Il vapore utilizzato come agente sterilizzante diretto deve essere di qualità adeguata e non deve contenere additivi ad un livello tale da provocare una contaminazione del prodotto o dell'attrezzatura. Nel caso di generatori che producono vapore puro per la sterilizzazione diretta di materiali o di superfici a contatto con il prodotto (ad esempio carichi in autoclave di solidi porosi), la condensa di vapore deve soddisfare i requisiti dell'attuale monografia per l'acqua per preparazioni iniettabili della Farmacopea pertinente (la prova microbica non è obbligatoria per la condensa di vapore). Occorre inoltre predisporre un programma di campionamento adeguato al fine di ottenere regolarmente vapore puro rappresentativo per l'analisi. Altri aspetti della qualità del vapore puro utilizzato per la sterilizzazione devono essere valutati periodicamente sulla base di parametri convalidati, compresi, salvo giustificato motivo, i gas non condensabili, il valore di secchezza (frazione di secchezza) e il surriscaldamento.
- V.4. **Gas e sistemi a vuoto**
- V.4.1. I gas che entrano in contatto diretto con il prodotto o le superfici del contenitore primario devono essere di qualità adeguata dal punto di vista chimico, microbico e del particolato. Tutti i parametri pertinenti, compresi il tenore oleoso e il tenore di umidità, devono essere specificati tenendo conto dell'uso e del tipo di gas e della progettazione del sistema di generazione del gas; se del caso devono essere conformi all'attuale monografia della Farmacopea pertinente o al requisito di qualità del prodotto.

- V.4.2. I gas utilizzati nei processi asettici devono essere filtrati attraverso un filtro di grado sterilizzante ⁽¹³⁾ (con una dimensione nominale dei pori non superiore a 0,22 µm) nel punto di utilizzo. Se il filtro è utilizzato per lotti (ad esempio per la filtrazione del gas impiegato per la sovrapposizione di prodotti per i quali il riempimento è effettuato in modo asettico) o come filtro di sfiato del recipiente, i risultati della prova di integrità devono essere verificati nell'ambito del processo di certificazione/rilascio dei lotti. Tutte le tubazioni di trasferimento o i tubi collocati dopo il filtro di grado sterilizzante finale devono essere sterilizzati. Quando nel processo si utilizzano gas, il monitoraggio microbico del gas deve essere effettuato periodicamente nel punto di utilizzo.
- V.4.3. Se il flusso di ritorno da sistemi a vuoto o a pressione rappresenta un potenziale rischio per il prodotto, si devono predisporre uno o più meccanismi per prevenire il flusso di ritorno quando il sistema a vuoto o a pressione è spento.
- V.5. **Sistemi di riscaldamento e raffreddamento e sistemi idraulici**
- V.5.1. Gli elementi principali delle attrezzature associate ai sistemi idraulici e ai sistemi di riscaldamento e raffreddamento devono, ove possibile, essere collocati all'esterno del locale di riempimento. Si devono effettuare controlli adeguati per contenere eventuali fuoriuscite o contaminazioni crociate associate ai fluidi del sistema.
- V.5.2. Si devono predisporre sistemi adeguati per garantire il rilevamento di eventuali perdite da tali sistemi, che potrebbero presentare un rischio per il prodotto (ad esempio un sistema di indicazione delle perdite).

SEZIONE VI

PERSONALE

- VI.1. Il fabbricante deve assicurare l'impiego di numero sufficiente di persone, dotate di qualifiche, formazione ed esperienza adeguate nel campo della fabbricazione e del collaudo di prodotti sterili e di qualsiasi tecnologia di fabbricazione specifica utilizzata nelle operazioni di fabbricazione svolte nel sito.
- VI.2. Nelle camere bianche deve essere presente soltanto il numero minimo di membri del personale richiesto. Il numero massimo di operatori nelle camere bianche deve essere determinato e documentato. Nel corso di attività quali la qualifica iniziale e la simulazione del processo asettico, il numero massimo di operatori che possono essere presenti nella camera bianca deve essere valutato attentamente in modo da non compromettere la garanzia di sterilità.
- VI.3. Tutto il personale, compresi gli addetti alla pulizia, alla manutenzione, al monitoraggio e coloro che accedono alle camere bianche, devono ricevere una formazione periodica sugli aspetti relativi alla fabbricazione di prodotti sterili/alla fabbricazione asettica, tra cui gli indumenti protettivi, i fondamenti di microbiologia e igiene, con particolare attenzione alle pratiche delle camere bianche, al controllo della contaminazione, alle tecniche asettiche e alla protezione dei prodotti sterili (per gli operatori che entrano nelle camere bianche di classe B e/o intervengono nella classe A), e le potenziali conseguenze per gli animali trattati se il prodotto non è sterile/non soddisfa le specifiche di qualità richieste. Il livello di formazione deve basarsi sulla criticità della funzione e dell'area in cui il personale lavora.
- VI.4. Il personale che accede alle aree di classe A e B deve essere formato in materia di indumenti asettici e comportamento asettico. Il rispetto delle procedure relative agli indumenti asettici deve essere confermato mediante una valutazione prima dell'inizio delle funzioni del personale e deve essere rivalutato periodicamente (almeno una volta all'anno). Il processo di valutazione deve comprendere sia la valutazione visiva che quella microbica (utilizzando punti di monitoraggio quali le dita guantate, gli avambracci, il torace e il cappuccio (mascherina/fronte)).

⁽¹³⁾ Ai fini del presente allegato, per «filtro di grado sterilizzante» si intende un filtro che, se adeguatamente convalidato, è in grado di eliminare un problema microbico da un fluido o da un gas, producendo un effluente sterile. Di norma tali filtri hanno una dimensione dei pori uguale o inferiore a 0,22 µm.

- VI.5. L'accesso non supervisionato alle aree di classe A e B in cui si svolgono o si svolgeranno operazioni asettiche deve essere limitato a personale adeguatamente qualificato che abbia superato la valutazione degli indumenti protettivi e abbia partecipato con esito positivo a una simulazione del processo asettico.

Il personale non qualificato non deve entrare nelle camere bianche di classe B o nella classe A in operatività. Se necessario, in casi eccezionali, i fabbricanti devono stabilire procedure scritte che delineano il processo mediante il quale il personale non qualificato può essere introdotto nelle aree di classe B e A. Una persona autorizzata dal fabbricante deve supervisionare il personale non qualificato durante le sue attività e valutare l'impatto di tali attività sulla pulizia dell'area. L'accesso di queste persone deve essere valutato e registrato.

- VI.6. Si deve istituire un processo per l'interdizione del personale sulla base degli aspetti della valutazione continua, e/o dell'individuazione di una tendenza negativa mediante il programma di monitoraggio del personale e/o della partecipazione a una simulazione del processo asettico che abbia avuto esito negativo. Dopo l'interdizione occorre ripetere il processo di formazione e qualifica, prima di consentire all'operatore di partecipare nuovamente a pratiche asettiche. Per gli operatori che accedono alle camere bianche di classe B o che effettuano interventi in aree di classe A, si consiglia di inserire la partecipazione a una simulazione del processo asettico dall'esito positivo nella ripetizione del processo di qualifica.

- VI.7. Sono essenziali elevati standard di igiene personale e di pulizia. Quando il personale interessato dichiara una patologia che può comportare un indebito pericolo microbico, oppure tale patologia si manifesta in altro modo, si deve vietare l'accesso alla camera bianca. Le patologie e le azioni da intraprendere nei confronti del personale che potrebbe introdurre un indebito pericolo microbico sono documentate in procedure pertinenti.

- VI.8. Il personale addetto alla manipolazione/lavorazione di materiali di origine umana/animale o di colture di microrganismi diversi da quelli utilizzati nel processo di fabbricazione in corso o in altre attività che possono avere un impatto negativo sulla qualità (ad esempio contaminazione microbica) non deve entrare in aree pulite a meno che non siano state seguite e documentate procedure di decontaminazione e di accesso chiaramente definite ed efficaci.

- VI.9. Nelle aree pulite non sono consentiti orologi da polso, cosmetici, gioielli, né altri oggetti personali come telefoni cellulari e altri oggetti non essenziali. I dispositivi elettronici utilizzati nelle camere bianche, ad esempio telefoni cellulari e tablet, che sono forniti dal fabbricante esclusivamente per l'uso nelle camere bianche, possono essere accettabili se adeguatamente progettati per consentire una pulizia e una disinfezione commisurate alla classe in cui sono utilizzati. L'uso e la disinfezione di tali attrezzature devono essere inclusi nella strategia di controllo della contaminazione.

- VI.10. La vestizione per le camere bianche e il lavaggio delle mani devono essere conformi a procedure scritte concepite per ridurre al minimo la contaminazione degli indumenti per le camere bianche e/o il trasferimento di contaminanti nelle aree pulite.

- VI.11. Gli indumenti e la loro qualità devono essere adeguati al processo e alla classe dell'area di lavoro. Gli indumenti devono essere indossati in modo da proteggere il prodotto dalla contaminazione. Quando il tipo di indumenti richiesti deve proteggere l'operatore dal prodotto, si deve comunque garantire che non sia compromessa la protezione del prodotto dalla contaminazione.

Gli indumenti devono essere controllati visivamente per verificarne la pulizia e l'integrità immediatamente prima della vestizione e subito dopo. L'integrità degli indumenti protettivi deve essere controllata anche all'uscita. Prima di utilizzare indumenti e protezioni oculari sterilizzati, occorre verificare che siano stati sottoposti al processo di sterilizzazione, che non abbiano superato il tempo di mantenimento (*holding time*) specificato e che la confezione non sia stata manomessa. Gli indumenti riutilizzabili (comprese le protezioni oculari) devono essere sostituiti qualora si rilevi un danno, oppure con una frequenza stabilita nel corso degli studi di qualifica. La qualifica degli indumenti tiene conto di tutti i requisiti di prova necessari per gli indumenti, compresi i danni non identificabili con una semplice ispezione visiva.

VI.12. Segue una descrizione degli indumenti generalmente richiesti per ciascuna classe di pulizia:

(a) classe B (compresi l'accesso/gli interventi nella classe A):

- gli indumenti appropriati destinati ad essere utilizzati sotto una tuta sterilizzata devono essere indossati prima della vestizione;
- mentre si indossano gli indumenti sterilizzati si devono utilizzare guanti opportunamente sterilizzati, in gomma o plastica senza talco;
- il copricapo sterile deve racchiudere completamente i capelli e i peli del viso; se separato dal resto dell'abbigliamento, deve essere infilato nel collo della tuta sterile;
- si devono indossare una mascherina sterile e protezioni oculari sterili (ad esempio occhiali) per coprire e racchiudere tutta la pelle del viso ed evitare la dispersione di goccioline e particelle;
- si devono indossare calzature sterilizzate adeguate (ad esempio copriscarpe);
- le gambe dei pantaloni devono essere infilate nelle calzature e le maniche devono essere infilate in un secondo paio di guanti sterili indossati sopra il paio di guanti indossato mentre si infilavano gli indumenti;
- gli indumenti protettivi devono ridurre al minimo la dispersione di fibre o particelle e devono trattenere le particelle disperse dal corpo. L'efficienza degli indumenti per quanto riguarda la dispersione e il trattenimento delle particelle deve essere valutata in sede di qualifica dell'indumento;
- gli indumenti devono essere confezionati e piegati in modo tale da consentire agli operatori di indossarli senza entrare a contatto con la superficie esterna dell'indumento ed evitando che quest'ultimo tocchi il pavimento.

(b) Classe C:

- capelli, barba e baffi devono essere coperti;
- si devono indossare una tuta pantalone a uno o due pezzi stretta sui polsi e con collo alto, e scarpe adeguatamente disinfettate o copriscarpe; questi devono ridurre al minimo la dispersione di fibre e particelle;
- nelle aree di classe C possono essere necessari ulteriori indumenti, tra cui guanti e mascherine, durante lo svolgimento di attività che comportino un rischio di contaminazione.

(c) Classe D:

- capelli, barba e baffi devono essere coperti;
- si devono indossare una tuta protettiva generale e scarpe adeguatamente disinfettate o copriscarpe;
- occorre adottare misure adeguate per evitare l'ingresso di contaminanti dall'esterno dell'area pulita;
- nelle aree di classe D possono essere necessari ulteriori indumenti, tra cui guanti e mascherine, durante lo svolgimento di attività che comportino un rischio di contaminazione.

VI.13. La vestizione per le camere bianche deve avvenire in spogliatoi di adeguata classe di pulizia per garantire la pulizia degli indumenti protettivi. Gli indumenti da indossare all'esterno, compresi i calzini (diversi dalla biancheria intima personale), non devono essere introdotti negli spogliatoi che conducono direttamente alle aree di classe B e C. Prima di entrare negli spogliatoi per le aree di classe B e C, si deve indossare un'apposita tuta pantalone a uno o due pezzi che copra l'intera lunghezza delle braccia e delle gambe, e calzini appositi a copertura dei piedi; tute e calzini non devono comportare rischi di contaminazione né per l'area di vestizione né per le relative procedure.

- VI.14. Ogni operatore che entra nelle aree di classe B o A deve indossare, a ogni ingresso, indumenti protettivi puliti e sterilizzati (tra cui protezioni oculari e mascherine) di dimensioni adeguate. Il periodo massimo durante il quale può essere indossato l'indumento sterilizzato prima di essere sostituito durante un turno è specificato nella qualifica dell'indumento.
- VI.15. I guanti devono essere periodicamente disinfettati durante le operazioni. Gli indumenti e i guanti devono essere immediatamente sostituiti qualora siano danneggiati o comportino un rischio di contaminazione del prodotto.
- VI.16. Gli indumenti riutilizzabili per le aree pulite devono essere lavati in un impianto di lavanderia adeguatamente separato dalle operazioni di produzione, utilizzando un processo qualificato che eviti danneggiamenti o contaminazioni degli indumenti da fibre o particelle durante i ripetuti lavaggi. Gli impianti di lavanderia utilizzati non devono comportare rischi di contaminazione né di contaminazione crociata. Dopo il lavaggio e prima del confezionamento, gli indumenti devono essere controllati visivamente per verificarne la pulizia ed escludere la presenza di danni. I processi di gestione degli indumenti devono essere stabiliti nel programma di qualifica degli indumenti stessi e devono comprendere un numero massimo di cicli di lavanderia e sterilizzazione.
- VI.17. Nelle aree pulite si devono ridurre al minimo le attività non critiche per i processi di produzione, soprattutto quando sono in corso operazioni asettiche. Per evitare un'eccessiva dispersione di particelle e organismi, i movimenti del personale devono essere lenti, controllati e metodici. Gli operatori che effettuano operazioni asettiche devono costantemente seguire una tecnica asettica per evitare mutamenti nelle correnti d'aria suscettibili di introdurre nella zona critica aria di qualità inferiore. Occorre inoltre limitare i movimenti nei pressi della zona critica, evitando di ostruire il percorso del flusso d'aria unidirezionale (aria primaria).

SEZIONE VII

PRODUZIONE E TECNOLOGIE SPECIFICHE

VII.1. **Prodotti sterilizzati terminalmente** ⁽¹⁴⁾

- VII.1.1. La preparazione di componenti e materiali deve essere effettuata almeno in una camera bianca di classe D, per limitare il rischio di contaminazione microbica ed endotossinica/pirogenica e da particelle, in modo che il prodotto sia adatto alla sterilizzazione. Se però il prodotto presenta un rischio elevato o inconsueto di contaminazione microbica (ad esempio se il prodotto favorisce attivamente la crescita microbica, se deve essere conservato per lunghi periodi prima del riempimento o se non è lavorato principalmente in recipienti chiusi), la preparazione deve essere effettuata almeno in un ambiente di classe C. La preparazione di unguenti, creme, sospensioni ed emulsioni deve essere effettuata almeno in un ambiente di classe C prima della sterilizzazione terminale.

In deroga all'ambiente di classe C di cui sopra, in casi eccezionali, ad esempio quando il processo di fabbricazione comporta la produzione di polvere o pulviscolo non evitabile con mezzi ragionevoli, la preparazione di prodotti da sterilizzare terminalmente può essere effettuata in un ambiente di classe D. Per l'applicazione della classe D in questo caso eccezionale, il fabbricante è tenuto a effettuare una valutazione del rischio e ad applicare misure adeguate per scongiurare ripercussioni negative sulla qualità del prodotto. Tutto questo deve essere documentato nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione.

- VII.1.2. I contenitori e i componenti per il confezionamento primario devono essere puliti mediante processi convalidati per garantire l'adeguato controllo della contaminazione da particelle, endotossinica/pirogenica e microbica (*bioburden*).

⁽¹⁴⁾ Ai fini del presente allegato, per «sterilizzazione terminale» si intende l'applicazione di un agente sterilizzante letale o di condizioni sterilizzanti letali a un prodotto nel suo contenitore finale per ottenere un livello predeterminato di garanzia di sterilità di 10^{-6} o inferiore (ad esempio la probabilità teorica che un singolo microrganismo vitale sia presente su un'unità sterilizzata, o all'interno di essa, è uguale o inferiore a 1×10^{-6}).

- VII.1.3. Il riempimento di prodotti per la sterilizzazione terminale deve essere effettuato almeno in un ambiente di classe C. Se però il prodotto presenta un rischio inconsueto di contaminazione dall'ambiente (ad esempio se l'operazione di riempimento è lenta, se i contenitori sono a imboccatura larga o se sono necessariamente esposti per più di pochi secondi prima della chiusura), il riempimento del prodotto deve aver luogo in un ambiente di classe A con un ambiente circostante almeno di classe C, tranne nel caso in cui siano state attuate misure supplementari volte a scongiurare ripercussioni negative sulla qualità del prodotto; in questo caso l'operazione di riempimento deve aver luogo, come minimo, in un ambiente di classe D.
- VII.1.4. Per ridurre il livello di carica microbica (*bioburden*) e di particelle prima del riempimento nel contenitore finale del prodotto, la lavorazione della soluzione sfusa deve comprendere, ove possibile, una fase di filtrazione con un filtro a ritenzione di microrganismi e occorre stabilire un lasso di tempo massimo tra la preparazione e il riempimento.
- VII.1.5. Esempi di operazioni da effettuare nelle varie classi sono riportati nella tabella 3.

Tabella 3

Esempi di operazioni e classi per le operazioni di preparazione e lavorazione sterilizzate terminalmente

Classe A	Riempimento di prodotti in caso di rischio inconsueto/elevato di contaminazione microbica, tranne nel caso in cui possa essere giustificata una classe inferiore conformemente alla sezione VII.1.3.
Classe C	Preparazione di soluzioni in caso di rischio inconsueto/elevato di contaminazione microbica, tranne nel caso in cui la classe D possa essere giustificata conformemente alla sezione VII.1.1, secondo comma. Riempimento di prodotti (tranne quando è richiesta la classe A), tranne nel caso in cui la classe D possa essere giustificata conformemente alla sezione VII.1.3.
Classe D	Preparazione di soluzioni e componenti per il successivo riempimento.

VII.2. Preparazione e lavorazione asettiche

- VII.2.1. Il processo asettico deve essere documentato nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione. In particolare devono essere individuati e valutati i rischi associati al processo asettico e gli eventuali requisiti associati; devono inoltre essere individuati controlli adeguati, compresi i criteri di accettazione di tali controlli, i requisiti per il monitoraggio e la verifica della loro efficacia. I metodi e le procedure per controllare tali rischi devono essere chiaramente descritti e attuati. I rischi residui accettati devono essere formalmente documentati.
- VII.2.2. Le precauzioni per ridurre al minimo nel sito la contaminazione microbica, endotossinica/pirogenica e da particelle devono essere descritte nella strategia di controllo della contaminazione e devono essere attuate durante la preparazione dell'ambiente asettico, in tutte le fasi di lavorazione (comprese le fasi precedenti e successive alla sterilizzazione del prodotto sfuso) e fino a quando il prodotto non sarà stato sigillato nel contenitore finale. Nelle camere bianche deve essere ridotta al minimo la presenza di materiali che possono generare particelle e fibre.
- VII.2.3. Ove possibile si devono utilizzare attrezzature quali RABS, isolatori o altri sistemi per ridurre la necessità di interventi critici ⁽¹⁵⁾ nella classe A e per ridurre al minimo il rischio di contaminazione. Anche la robotica e l'automazione dei processi possono essere prese in considerazione per eliminare gli interventi critici diretti dell'uomo (ad esempio tunnel a calore secco, carico automatizzato del liofilizzatore, sterilizzazione in loco).
- VII.2.4. Esempi di operazioni da effettuare nelle varie classi ambientali sono riportati nella tabella 4.

⁽¹⁵⁾ Ai fini del presente allegato, per «intervento critico» si intende un intervento nella zona critica.

Tabella 4

Esempi di operazioni e classi per le operazioni di preparazione e lavorazione asettiche

Classe A	— Assemblaggio asettico delle attrezzature di riempimento. — Connessioni realizzate in condizioni asettiche (in cui sono esposte superfici sterilizzate a contatto con il prodotto), collocate dopo il filtro di grado sterilizzante finale. Tali connessioni devono essere sterilizzate a vapore in loco ogniqualvolta ciò sia possibile. — Miscelazione asettica. — Ricostituzione delle scorte di prodotti sfusi sterili, contenitori e dispositivi di chiusura. — Rimozione e raffreddamento di oggetti non protetti (ad esempio privi di confezione) provenienti da sterilizzatori. — Preparazione e trasporto di componenti di confezionamento primario sterile, privi di involucro, nella linea di riempimento asettico. — Riempimento asettico, sigillatura di contenitori come ampole, dispositivi di chiusura delle fiale, trasferimento di fiale aperte o parzialmente chiuse. — Carico di un liofilizzatore.
Classe B	— Ambiente circostante per la classe A (che non sia all'interno di un isolatore). — Trasporto o preparazione, in condizioni di protezione dall'ambiente circostante, di attrezzature, componenti ed elementi accessori per l'introduzione nella classe A.
Classe C	— Preparazione di soluzioni da filtrare, compresi il campionamento e la dispensazione.
Classe D	— Pulizia delle attrezzature. — Manipolazione di componenti, attrezzature e accessori dopo la pulizia. — Assemblaggio, sotto un flusso d'aria filtrata con filtri HEPA, di componenti, apparecchiature e accessori puliti prima della sterilizzazione. — Assemblaggio di sistemi monouso chiusi e sterilizzati mediante dispositivi di connessione intrinsecamente sterili ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Ai fini del presente allegato, per «dispositivo di connessione intrinsecamente sterile» si intende un dispositivo che riduce il rischio di contaminazione durante il processo di connessione; può trattarsi di sigillatura meccanica o a fusione

VII.2.5. Per i prodotti la cui formulazione finale non può essere filtrata, si devono considerare appropriate le misure seguenti:

- tutte le attrezzature a contatto con i prodotti e i componenti devono essere sterilizzate prima dell'uso;
- tutte le materie prime o gli intermedi devono essere sterilizzati e aggiunti in modo asettico;
- le soluzioni o gli intermedi sfusi devono essere sterilizzati.

VII.2.6. Il deconfezionamento, l'assemblaggio e la preparazione di attrezzature, componenti ed elementi accessori sterilizzati, a contatto diretto o indiretto con il prodotto, devono essere considerati un processo asettico ed effettuati in aree di classe A con un ambiente circostante di classe B. La configurazione della linea di riempimento e il riempimento del prodotto devono essere considerati un processo asettico ed effettuati in aree di classe A con un ambiente circostante di classe B. Qualora sia utilizzato un isolatore, l'ambiente circostante deve essere conforme alla sezione III.3.3 del presente allegato.

VII.2.7. La preparazione e il riempimento di prodotti quali unguenti, creme, sospensioni ed emulsioni devono essere effettuati in aree di classe A con un ambiente circostante di classe B quando il prodotto e i suoi componenti sono esposti all'ambiente e il prodotto non è successivamente filtrato (attraverso un filtro di grado sterilizzante) né sterilizzato terminalmente. Qualora siano utilizzati isolatori o RABS, l'ambiente circostante deve essere conforme alla sezione III.3.3 del presente allegato.

- VII.2.8. Le connessioni asettiche devono essere effettuate in aree di classe A con un ambiente circostante di classe B, tranne nel caso in cui siano successivamente sterilizzate in loco oppure realizzate con dispositivi di connessione intrinsecamente sterili che riducano al minimo qualsiasi potenziale contaminazione dall'ambiente immediato. I dispositivi di connessione intrinsecamente sterili devono essere progettati in modo da attenuare il rischio di contaminazione. Qualora sia utilizzato un isolatore, l'ambiente circostante deve essere conforme alla sezione III.3.3 del presente allegato.

Le connessioni asettiche devono essere adeguatamente valutate e la loro efficacia deve essere verificata.

- VII.2.9. Le manipolazioni asettiche (compresi i dispositivi di connessione non intrinsecamente sterili) devono essere ridotte al minimo mediante l'uso di soluzioni progettuali quali attrezzature preassemblate e sterilizzate. Ove possibile le tubazioni e le attrezzature a contatto con il prodotto devono essere preassemblate e sterilizzate in loco.

- VII.2.10. Si deve stilare un elenco degli interventi consentiti e qualificati, sia inerenti ⁽¹⁶⁾ che correttivi, che possono aver luogo durante la produzione. Il tipo di interventi inerenti e correttivi e le relative modalità di esecuzione devono essere valutati in primo luogo in base ai principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità e all'esito della simulazione del processo asettico, e devono essere tenuti aggiornati.

Gli interventi devono essere attentamente progettati in modo da garantire che il rischio di contaminazione dell'ambiente, del processo e del prodotto sia effettivamente ridotto al minimo, tenendo conto anche di qualsiasi impatto sui flussi d'aria, sulle superfici critiche ⁽¹⁷⁾ e sui prodotti. Ove possibile si devono utilizzare soluzioni tecniche per ridurre al minimo gli interventi degli operatori durante l'operazione. Occorre costantemente seguire una tecnica asettica anche per quanto riguarda l'uso di strumenti sterili per le manipolazioni.

Gli interventi non autorizzati/non qualificati devono essere effettuati solo in circostanze eccezionali, tenendo debitamente conto dei rischi associati all'intervento, e con l'autorizzazione dell'unità qualità. Inoltre i dettagli dell'intervento effettuato devono essere registrati, valutati in modo approfondito dal servizio qualità e presi in debita considerazione durante il rilascio dei lotti.

- VII.2.11. Gli interventi e gli arresti devono essere documentati nella registrazione dei lotti. Ogni intervento sulla linea o arresto di quest'ultima deve essere sufficientemente documentato nelle registrazioni dei lotti con l'indicazione dell'ora, della durata dell'evento e degli operatori coinvolti.

- VII.2.12. Occorre ridurre al minimo la durata di ciascun aspetto della preparazione e della lavorazione asettiche e fissare i tempi massimi convalidati, tra cui:

- il tempo di mantenimento tra le fasi di pulizia, asciugatura e sterilizzazione di attrezzature, componenti e contenitori;
- il tempo di mantenimento di attrezzature, componenti e contenitori sterilizzati prima dell'uso e durante le fasi di riempimento/assemblaggio;
- il tempo di mantenimento di un ambiente decontaminato, come i RABS o l'isolatore, prima dell'uso;
- il periodo che intercorre tra l'inizio della preparazione di un prodotto e la sua sterilizzazione o filtrazione attraverso un filtro a ritenzione di microrganismi (se del caso) fino alla fine del processo di riempimento asettico. Occorre stabilire un tempo massimo ammissibile per ogni prodotto tenendo conto della sua composizione e del metodo di conservazione;
- il tempo di mantenimento per il prodotto sterilizzato prima del riempimento;
- la durata della lavorazione asettica; nonché
- la durata del riempimento.

⁽¹⁶⁾ Ai fini del presente allegato, per «interventi inerenti» si intendono gli interventi che sono parte integrante del processo asettico e sono necessari per la configurazione, il funzionamento di routine o il monitoraggio (ad esempio assemblaggio asettico, ricostituzione delle scorte dei contenitori, campionamento ambientale), e che sono previsti nelle pertinenti procedure operative standard/istruzioni di lavoro.

⁽¹⁷⁾ Ai fini del presente allegato, per «superficie critica» si intende una superficie che può venire direttamente a contatto con un prodotto o i suoi contenitori o dispositivi di chiusura oppure incidere direttamente in altro modo sulla sterilità/assenza di contaminazione degli stessi.

- VII.2.13. Le operazioni asettiche (compresa la simulazione del processo asettico) devono essere monitorate periodicamente da personale dotato di competenze specifiche in materia di lavorazione asettica, per verificare la corretta esecuzione delle operazioni, compreso il comportamento dell'operatore nella camera bianca, e per trattare le pratiche inadeguate eventualmente individuate.

VII.3. Attività di finitura

- VII.3.1. I contenitori aperti per il confezionamento primario devono essere mantenuti in condizioni di classe A, con un ambiente circostante adeguato alla tecnologia secondo quanto indicato nella sezione III.3.3. Per le fiale parzialmente chiuse o per le siringhe preriempite, si applicano anche le considerazioni supplementari di cui alla sezione VII.7.6.

- VII.3.2. I contenitori finali devono essere chiusi con metodi adeguatamente convalidati.

- VII.3.3. In caso di chiusura a fusione dei contenitori finali, ad esempio le unità realizzate con tecnologia *Blow-Fill-Seal* (soffiaggio, riempimento e sigillatura) o *Form-Fill-Seal* (formatura, riempimento e sigillatura), le sacche parenterali di piccoli e grandi volumi o le ampole di vetro o di plastica, le variabili e i parametri critici che incidono sull'integrità del sigillo devono essere definiti ed efficacemente controllati e monitorati durante le operazioni.

Le ampole di vetro, le unità *Blow-Fill-Seal* e i contenitori di piccolo volume (≤ 100 ml) chiusi a fusione devono essere sottoposti a prove di integrità al 100 % con metodi convalidati. Per i contenitori di grande volume (> 100 ml) chiusi a fusione, può essere accettabile un campionamento ridotto se scientificamente giustificato e sulla base di dati che dimostrino la coerenza del processo esistente e un livello elevato di controllo del processo. L'ispezione visiva non è un metodo accettabile per le prove d'integrità.

- VII.3.4. Devono essere prelevati e controllati campioni dei prodotti che utilizzano sistemi diversi dalla fusione per verificarne l'integrità utilizzando metodi convalidati. La frequenza delle prove deve basarsi sulle conoscenze e sull'esperienza maturate in relazione ai contenitori e ai sistemi di chiusura utilizzati. Il piano di campionamento deve essere scientificamente giustificato e deve basarsi su informazioni quali la gestione del fornitore, le specifiche dei componenti del confezionamento e la conoscenza del processo.

- VII.3.5. I contenitori sigillati sotto vuoto devono essere sottoposti a prova per accertare il mantenimento del vuoto dopo un adeguato periodo prestabilito prima della certificazione/del rilascio e durante il periodo di validità.

- VII.3.6. La convalida dell'integrità del dispositivo di chiusura del contenitore deve tenere conto di eventuali requisiti in materia di trasporto o spedizione che possono incidere negativamente sull'integrità del contenitore (ad esempio in caso di decompressione o temperature estreme).

- VII.3.7. Se le attrezzature utilizzate per chiudere a pressione i tappi delle fiale possono generare grandi quantità di particelle non vitali, devono essere adottate misure per prevenire la contaminazione da particelle, ad esempio collocando l'attrezzatura in una stazione fisicamente separata e dotata di un adeguato sistema di estrazione dell'aria.

- VII.3.8. La tappatura delle fiale riempite con prodotti in modo asettico può essere effettuata come processo asettico utilizzando tappi sterilizzati, oppure come processo pulito al di fuori dell'area di lavorazione asettica. Se si adotta quest'ultimo approccio, le fiale devono essere protette con condizioni di classe A fino al punto di uscita dalla zona di lavorazione asettica; successivamente le fiale chiuse devono essere protette con ventilazione di classe A⁽¹⁸⁾ fino a quando il tappo non sia stato applicato a pressione. L'ambiente circostante in cui si effettua la ventilazione di classe A deve soddisfare almeno i requisiti di classe D.

Se consiste in un processo manuale, la tappatura deve essere eseguita in condizioni di classe A in un isolatore appositamente progettato, oppure in un'area di classe A con un ambiente circostante di classe B.

⁽¹⁸⁾ Ai fini del presente allegato, per «ventilazione di classe A» si intende l'aria che è passata attraverso un filtro qualificato per la produzione di aria di qualità corrispondente alla classe A per la totalità delle particelle, ma per la quale non vi è il requisito di effettuare un monitoraggio continuo delle particelle totali, né di rispettare i limiti validi per il monitoraggio delle particelle vitali di classe A.

- VII.3.9. La tappatura delle fiale riempite con un prodotto in modo asettico è effettuata come processo pulito con una protezione con ventilazione di classe A; le fiale prive di tappo o alle quali il tappo non sia stato applicato in maniera corretta devono essere respinte prima della tappatura. Si devono predisporre metodi automatizzati e adeguatamente qualificati per rilevare l'altezza del tappo.
- VII.3.10. Qualora sia necessario un intervento umano presso la stazione di tappatura, devono essere applicate misure tecnologiche e organizzative adeguate per evitare il contatto diretto con le fiale e ridurre al minimo la contaminazione. I RABS e gli isolatori possono essere utili per assicurare le condizioni richieste.
- VII.3.11. Tutti i contenitori riempiti con prodotti per somministrazione parenterale devono essere ispezionati singolarmente per individuare eventuali contaminazioni da agenti estranei o altri difetti. Una classificazione dei difetti, anche in base alla loro criticità, deve essere stabilita in sede di qualifica e fondarsi sul rischio e sulle conoscenze storiche. Tra i fattori da prendere in considerazione figurano, tra l'altro, il potenziale impatto del difetto sull'animale trattato e la via di somministrazione. Si deve istituire una banca dati di tutti i tipi noti di difetti, da utilizzare per la formazione del personale addetto alla produzione e alla garanzia della qualità.
- I difetti critici devono essere individuati in anticipo e non nelle successive fasi di campionamento e ispezione dei contenitori accettabili. Qualsiasi difetto critico individuato successivamente dà luogo a un'indagine in quanto indica un funzionamento inadeguato del processo di ispezione iniziale.
- I lotti che presentano livelli di difetti inconsueti rispetto a quelli riscontrati normalmente per il processo (sulla base dei dati di routine e delle tendenze) devono essere esaminati.
- VII.3.12. Quando le ispezioni sono effettuate manualmente, devono essere assicurate condizioni adeguate e controllate per l'illuminazione e l'ambiente circostante. I tassi di ispezione devono essere adeguatamente controllati e qualificati. Gli operatori che effettuano l'ispezione devono sottoporsi a una visita oculistica almeno una volta all'anno (portando le lenti correttive, se le indossano normalmente). La qualifica deve essere effettuata utilizzando campioni adeguati tratti dalle serie della banca dati dei difetti del fabbricante, e tenendo conto degli scenari più pessimistici (ad esempio il tempo di ispezione, la velocità della linea in cui il prodotto è trasferito all'operatore da un nastro trasportatore, le dimensioni del contenitore o l'affaticamento) e deve comprendere anche controlli della vista. Le condizioni di lavoro devono essere adeguate a ridurre gli elementi di distrazione; per ridurre al minimo l'affaticamento dell'operatore, si devono effettuare frequenti pause di durata adeguata.
- VII.3.13. Se si utilizzano metodi di ispezione automatizzati, il processo deve essere convalidato per individuare difetti noti (che possono incidere sulla qualità o sulla sicurezza del prodotto). Le prestazioni dei metodi automatizzati devono essere uguali o migliori rispetto ai metodi di ispezione manuale. Le prestazioni dell'attrezzatura devono essere messe alla prova utilizzando difetti rappresentativi prima dell'avvio e a intervalli regolari per tutto il lotto.
- VII.3.14. I risultati dell'ispezione devono essere registrati, delineando le tendenze in termini di tipologia e numero dei difetti. Sulla base di principi statistici occorre delineare le tendenze anche per i livelli di rigetto dei vari tipi di difetti. Nel caso di tendenze negative, se ne deve valutare il possibile impatto sui lotti presenti sul mercato.

VII.4. **Sterilizzazione**

VII.4.1. *Requisiti generali*

- VII.4.1.1. Ove possibile i prodotti finiti devono essere sterilizzati terminalmente mediante un processo di sterilizzazione convalidato e controllato, in quanto ciò offre una maggiore garanzia di sterilità rispetto a un processo di filtrazione sterile e/o a una lavorazione asettica convalidati e controllati. Qualora non sia possibile sottoporre un prodotto a sterilizzazione terminale, si deve prendere in considerazione l'uso di un trattamento termico terminale dopo la lavorazione asettica⁽¹⁹⁾, combinato con un processo asettico per assicurare una maggiore sterilità.

⁽¹⁹⁾ Ai fini del presente allegato, per «trattamento termico terminale dopo la lavorazione asettica» si intende un processo terminale a calore umido utilizzato dopo la lavorazione asettica, che ha dimostrato di offrire un livello di garanzia di sterilità $\leq 10^{-6}$ ma in cui non sono soddisfatti i requisiti di sterilizzazione a vapore (ad esempio $F_0 \geq 8$ min). Tale trattamento può rivelarsi utile anche per la distruzione di virus impossibili da rimuovere mediante filtrazione.

- VII.4.1.2. La selezione, la progettazione e l'ubicazione dell'attrezzatura e del ciclo/programma utilizzati per la sterilizzazione devono basarsi su principi e dati scientifici che dimostrino la ripetibilità e l'affidabilità del processo di sterilizzazione. Devono essere definiti tutti i parametri e i parametri critici devono essere controllati, monitorati e registrati.
- VII.4.1.3. Tutti i processi di sterilizzazione devono essere convalidati. Gli studi di convalida devono tener conto della composizione del prodotto, delle condizioni di conservazione e del tempo massimo tra l'inizio della preparazione di un prodotto o di un materiale da sterilizzare e la sua sterilizzazione. Prima di attuare qualsiasi processo di sterilizzazione, la sua idoneità al prodotto e all'attrezzatura, nonché la sua efficacia nel conseguire in modo uniforme le condizioni di sterilizzazione desiderate in tutte le parti di ciascun tipo di carico da lavorare devono essere convalidate da misurazioni fisiche, e se del caso da indicatori biologici ⁽²⁰⁾. Ai fini di un'efficace sterilizzazione il processo deve essere progettato in modo da garantire che l'intero prodotto, nonché le superfici delle attrezzature e dei componenti siano sottoposti al trattamento richiesto.
- VII.4.1.4. Si deve prestare particolare attenzione quando il metodo adottato per la sterilizzazione del prodotto non è descritto nell'attuale edizione della Farmacopea o quando è utilizzato per un prodotto che non è una soluzione acquosa semplice. Ove possibile si deve scegliere il metodo della sterilizzazione termica.
- VII.4.1.5. Per tutti i processi di sterilizzazione devono essere stabiliti modelli di carico convalidati, e tali modelli devono essere sottoposti periodicamente a una nuova convalida. Nel quadro della strategia globale di convalida del carico si devono prendere in considerazione anche i carichi massimi e minimi.
- VII.4.1.6. La validità del processo di sterilizzazione deve essere verificata a intervalli prestabiliti sulla base del rischio. I cicli di sterilizzazione termica devono essere sottoposti a nuova convalida almeno una volta all'anno per i modelli di carico considerati come scenari più pessimistici. Altri modelli di carico devono essere convalidati con una frequenza adeguata, che deve essere giustificata nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione.
- VII.4.1.7. Per tutti i processi di sterilizzazione si devono stabilire e rispettare parametri operativi di routine, ad esempio parametri fisici e modelli di carico.
- VII.4.1.8. Devono essere messi in atto meccanismi per individuare un ciclo di sterilizzazione non conforme ai parametri convalidati. Qualsiasi sterilizzazione non riuscita o sterilizzazione che si sia discostata dal processo convalidato (ad esempio con fasi più lunghe o più brevi, come i cicli di riscaldamento) deve essere esaminata.
- VII.4.1.9. Indicatori biologici adeguati collocati in punti appropriati devono essere considerati un ulteriore metodo a sostegno della convalida del processo di sterilizzazione. Gli indicatori biologici devono essere conservati e utilizzati conformemente alle istruzioni del fabbricante. Se si utilizzano indicatori biologici a sostegno della convalida e/o del monitoraggio di un processo di sterilizzazione (ad esempio con ossido di etilene), i controlli positivi devono essere sottoposti a prova per ciascun ciclo di sterilizzazione. Se si utilizzano indicatori biologici, si devono inoltre adottare precauzioni rigorose per evitare il trasferimento della contaminazione microbica ai processi di fabbricazione o ad altri processi di prova. I risultati degli indicatori biologici considerati isolatamente non possono essere utilizzati per annullare altri parametri critici ed elementi di progettazione del processo.
- VII.4.1.10. L'affidabilità degli indicatori biologici è importante. I fornitori pertanto devono essere qualificati e le condizioni di trasporto e di conservazione devono essere controllate per garantire che la loro qualità non sia compromessa. Prima dell'uso di un nuovo lotto/una nuova partita di indicatori biologici, occorre verificare la popolazione, la purezza e l'identità dell'organismo indicatore del lotto/della partita. Per altri parametri critici, ad esempio il valore D ⁽²¹⁾ e il valore Z ⁽²²⁾, si può di norma utilizzare il certificato del lotto consegnato dal fornitore qualificato.

⁽²⁰⁾ Ai fini del presente allegato, per «indicatori biologici» si intende una popolazione di microrganismi inoculati su un mezzo adeguato (ad esempio soluzione, contenitore o dispositivo di chiusura) e posti all'interno di uno sterilizzatore o di un carico o di un locale per determinare l'efficacia del ciclo di sterilizzazione o disinfezione di un processo fisico o chimico. Il microrganismo *challenge* deve essere selezionato e convalidato in base alla sua resistenza al processo in questione. Il valore D, la conta microbiologica e la purezza della partita in entrata definiscono la qualità dell'indicatore biologico.

⁽²¹⁾ Ai fini del presente allegato, per «valore D» si intende il valore di un parametro di sterilizzazione (durata o dose assorbita) necessario per ridurre il numero di organismi vitali al 10 % del numero iniziale.

⁽²²⁾ Ai fini del presente allegato, per «valore Z» si intende la differenza di temperatura che determina una variazione di 10 volte del valore D degli indicatori biologici.

VII.4.1.11. I prodotti, le attrezzature e i componenti che non sono stati sottoposti al processo di sterilizzazione devono essere chiaramente distinti con mezzi adeguati da quelli che sono stati sottoposti a tale processo. Le attrezzature come cestelli o vassoi utilizzate per il trasporto di prodotti, o altri elementi delle attrezzature e/o componenti, devono essere chiaramente etichettate (o tracciate elettronicamente) con il nome del prodotto e il numero di lotto, e un'indicazione della condizione di sterilità o non sterilità. All'occorrenza possono essere utilizzati indicatori, ad esempio marcatori per autoclave o indicatori di irraggiamento, per indicare se un lotto (o un materiale, un componente, un'attrezzatura di un sottolotto) è stato sottoposto a un processo di sterilizzazione. Si noti che questi indicatori mostrano solo che il processo di sterilizzazione ha avuto luogo, ma non sono indicativi della sterilità del prodotto, né del raggiungimento del livello di garanzia di sterilità richiesto.

VII.4.1.12. Devono essere disponibili le registrazioni relative a ogni ciclo di sterilizzazione. A ciascun ciclo deve essere associato un identificatore unico. Tali registrazioni devono essere verificate e considerate parte della procedura di certificazione/rilascio del lotto.

VII.4.1.13. Se necessario, i materiali, le attrezzature e i componenti devono essere sterilizzati con metodi convalidati adeguati al materiale specifico. Dopo la sterilizzazione deve essere garantita una protezione adeguata per evitare la ricontaminazione.

Se non sono utilizzati immediatamente dopo la sterilizzazione, gli oggetti sterilizzati devono essere conservati utilizzando una confezione adeguatamente sigillata e deve essere stabilito un periodo massimo di mantenimento. Ove ciò sia giustificato, i componenti che sono stati confezionati con più strati multipli di confezione sterile non devono necessariamente essere conservati in una camera bianca se l'integrità e la configurazione della confezione sterile consentono di disinfettare facilmente gli oggetti durante il trasferimento da parte degli operatori in aree di classe A (ad esempio mediante l'uso di rivestimenti sterili multipli che sia possibile rimuovere in occasione di ciascun trasferimento dalla classe inferiore a quella superiore). Se la protezione è ottenuta mediante confinamento in confezioni sigillate, tale processo di confezionamento deve aver luogo prima della sterilizzazione.

VII.4.1.14. Il trasferimento in aree di classe A di materiali, attrezzature, componenti ed elementi accessori sterilizzati e in confezioni sigillate deve essere effettuato utilizzando adeguati metodi convalidati (ad esempio camere di equilibrio o passa materiali) con conseguente disinfezione dell'esterno della confezione sigillata. Si può prendere in considerazione anche il ricorso alla tecnologia di porte di trasferimento rapido⁽²³⁾. Si deve dimostrare che i metodi utilizzati controllano efficacemente il rischio potenziale di contaminazione delle aree di classe A e B; analogamente si deve dimostrare che la procedura di disinfezione riduce efficacemente l'eventuale contaminazione sulla confezione a livelli accettabili per l'ingresso dell'oggetto nelle aree di classe B e A.

VII.4.1.15. Se i materiali, le attrezzature, i componenti e gli elementi accessori sono sterilizzati in confezioni o contenitori sigillati, il confezionamento deve essere qualificato per ridurre al minimo il rischio di contaminazione microbica, endotossinica/pirogenica, chimica o da particolato e per assicurare la compatibilità con il metodo di sterilizzazione scelto. Il processo di sigillatura delle confezioni deve essere convalidato. La convalida deve tenere conto dell'integrità del sistema di barriera protettiva sterile, del periodo massimo di mantenimento prima della sterilizzazione e del periodo massimo di validità assegnato agli oggetti sterilizzati. L'integrità del sistema di barriera protettiva sterile per ciascuno degli oggetti sterilizzati deve essere controllata prima dell'uso.

VII.4.1.16. Per i materiali, le attrezzature, i componenti e gli elementi accessori che non sono parti a contatto diretto o indiretto con i prodotti e che sono necessari per la lavorazione asettica ma non possono essere sterilizzati, deve essere istituito un processo efficace e convalidato di disinfezione e trasferimento. Questi oggetti, una volta disinfettati, devono essere protetti per evitare la ricontaminazione. Tali oggetti, così come altri oggetti che costituiscono potenziali vie di contaminazione, devono essere inclusi nel programma di monitoraggio ambientale.

VII.4.2. *Sterilizzazione termica*

VII.4.2.1. Ogni ciclo di sterilizzazione termica deve essere registrato elettronicamente o su supporto cartaceo, utilizzando apparecchiature di accuratezza e precisione adeguate. Il sistema utilizzato deve disporre di salvaguardie e/o ridondanze nella strumentazione di controllo e monitoraggio in modo da rilevare un ciclo non conforme ai requisiti dei parametri di ciclo convalidati e da interrompere tale ciclo o determinarne l'esito negativo (ad esempio mediante l'uso di sonde duplex/doppie collegate a sistemi indipendenti di controllo e monitoraggio).

⁽²³⁾ Ai fini del presente allegato, per «sistema/porta di trasferimento rapido» si intende un sistema utilizzato per il trasferimento di oggetti nei RABS o negli isolatori che riduce al minimo il rischio per la zona critica. Un esempio è offerto da un contenitore di trasferimento rapido con una porta alfa/beta.

- VII.4.2.2. La posizione delle sonde per il rilevamento della temperatura utilizzate per il controllo e/o la registrazione deve essere definita durante la convalida tenendo conto della progettazione del sistema e al fine di registrare e rappresentare correttamente le condizioni di routine del ciclo. Gli studi di convalida devono dimostrare l'idoneità dei punti in cui sono collocate le sonde di controllo e di registrazione del sistema; devono includere la verifica della funzione e dell'ubicazione di tali sonde mediante l'uso di una sonda di monitoraggio indipendente collocata nella stessa posizione durante la convalida.
- VII.4.2.3. L'intero carico deve raggiungere la temperatura prescritta prima dell'inizio della misurazione del tempo di sterilizzazione. Per i cicli di sterilizzazione controllati mediante una sonda di riferimento posta all'interno del carico, occorre prestare particolare attenzione a garantire che la temperatura della sonda all'interno del carico sia controllata entro un intervallo di temperatura definito prima dell'inizio del ciclo.
- VII.4.2.4. Dopo il completamento della fase ad alta temperatura di un ciclo di sterilizzazione termica, devono essere prese precauzioni per evitare che un carico sterilizzato sia contaminato durante il raffreddamento. I liquidi o i gas di raffreddamento che entrano in contatto con il prodotto o con il materiale sterilizzato devono essere sterilizzati. Requisiti supplementari applicabili qualora sia stato autorizzato il rilascio parametrico sono stabiliti nell'allegato IX
- VII.4.3. *Sterilizzazione a calore umido*
- VII.4.3.1. La sterilizzazione a calore umido può essere ottenuta utilizzando vapore (contatto diretto o indiretto) o con altri sistemi, come i sistemi ad acqua surriscaldata (cicli a cascata o a immersione), utilizzabili per contenitori che potrebbero essere danneggiati da altre progettazioni del ciclo (ad esempio contenitori *Blow-Fill-Seal*, sacchetti di plastica).
- VII.4.3.2. Gli oggetti da sterilizzare, diversi dai prodotti in contenitori sigillati, devono essere asciutti e confezionati in un sistema di barriera protettiva che consenta la rimozione dell'aria e la penetrazione del vapore e impedisca la ricontaminazione dopo la sterilizzazione. Al momento della rimozione dallo sterilizzatore tutti gli oggetti caricati devono essere asciutti. L'essiccazione del carico deve essere confermata da un'ispezione visiva nel quadro dell'accettazione del processo di sterilizzazione.
- VII.4.3.3. Per i cicli porosi (oggetti solidi) devono essere utilizzati per monitorare il processo e registrati il tempo, la temperatura e la pressione. Ogni oggetto sterilizzato deve essere ispezionato al momento della rimozione dall'autoclave per verificare eventuali danni, l'integrità del materiale di confezionamento e l'umidità. Qualsiasi oggetto che si ritenga non idoneo allo scopo deve essere rimosso dall'area di fabbricazione e deve essere effettuata un'indagine.
- VII.4.3.4. Per le autoclavi che possono eseguire cicli di sterilizzazione pre-vuoto, la temperatura deve essere registrata presso lo scarico della camera per tutto il periodo di sterilizzazione. Se del caso si possono utilizzare anche sonde di carico, ma il sistema di controllo deve rimanere correlato alla convalida del carico. Per i sistemi a vapore in loco, la temperatura deve essere registrata in appositi punti di scarico della condensa per tutto il periodo di sterilizzazione. La convalida dei cicli porosi deve comprendere un calcolo del tempo di equilibrio⁽²⁴⁾, del tempo di esposizione, della correlazione tra pressione e temperatura e dell'intervallo tra temperatura minima e massima durante l'esposizione. La convalida dei cicli dei fluidi deve includere la temperatura, il tempo e/o il valore F_0 ⁽²⁵⁾. I parametri critici di lavorazione devono essere soggetti a limiti definiti (comprese tolleranze appropriate) e devono essere confermati nell'ambito della convalida della sterilizzazione e dei criteri di routine di accettazione del ciclo.
- VII.4.3.5. Le prove di tenuta sullo sterilizzatore devono essere effettuate periodicamente (di norma ogni settimana) quando una fase sottovuoto fa parte del ciclo e quando il sistema ritorna — dopo la sterilizzazione — a una pressione inferiore rispetto all'ambiente circostante lo sterilizzatore.

⁽²⁴⁾ Ai fini del presente allegato, per «tempo di equilibrio» si intende il tempo che intercorre tra il raggiungimento della temperatura di sterilizzazione nel punto di misurazione di riferimento e il raggiungimento della temperatura di sterilizzazione in tutti i punti del carico.

⁽²⁵⁾ Ai fini del presente allegato, per «valore F_0 » si intende la letalità espressa in termini di tempo equivalente in minuti alla temperatura di riferimento fornita dal processo al carico di sterilizzazione, con riferimento ai microrganismi che possiedono il valore z teorico pertinente.

- VII.4.3.6. Se il processo di sterilizzazione comprende lo spurgo ad aria (ad esempio carichi in autoclave porosi, camere di liofilizzazione), occorre garantire adeguatamente la rimozione dell'aria prima e durante la sterilizzazione. Per le autoclavi ciò deve includere un ciclo di prova di rimozione dell'aria (di norma eseguito ogni giorno) o l'uso di un sistema di rilevamento dell'aria. I carichi da sterilizzare devono essere progettati in modo da facilitare un'efficace rimozione dell'aria e un buon drenaggio, per evitare l'accumulo di condensa.
- VII.4.3.7. La distorsione e il danneggiamento dei contenitori non rigidi sterilizzati terminalmente, come i contenitori prodotti mediante tecnologie *Blow-Fill-Seal* oppure *Form-Fill-Seal*, devono essere evitati mediante una progettazione e un controllo adeguati del ciclo (ad esempio impostando correttamente la pressione, i tassi di riscaldamento e di raffreddamento e i modelli di carico).
- VII.4.3.8. Se sono utilizzati sistemi a vapore in loco (ad esempio per tubazioni fisse, recipienti e camere di liofilizzazione), il sistema deve essere adeguatamente progettato e convalidato per garantire che tutte le sue parti siano sottoposte al trattamento richiesto. Si devono monitorare la temperatura, la pressione e il tempo del sistema in punti appropriati durante l'uso di routine per assicurare che tutte le aree siano sterilizzate in modo efficace e riproducibile. Si deve dimostrare che questi punti sono rappresentativi dei punti che si riscaldano più lentamente, e a questi correlati, durante la convalida iniziale e di routine. Una volta che sia stato sterilizzato a vapore in loco, un sistema deve rimanere integro e, se le operazioni pertinenti lo richiedono, deve essere mantenuto sotto pressione positiva o deve essere dotato altrimenti di un filtro di sfiato sterilizzante prima dell'uso.
- VII.4.3.9. Nei cicli con carichi di fluidi in cui si utilizza acqua surriscaldata come mezzo di trasferimento del calore, l'acqua riscaldata deve raggiungere costantemente tutti i punti di contatto richiesti. Gli studi di qualifica iniziale comprendono la mappatura della temperatura dell'intero carico. Le attrezzature devono essere sottoposte a controlli di routine per garantire che gli ugelli (in cui viene introdotta l'acqua) non siano bloccati e che gli scarichi rimangano privi di detriti.
- VII.4.3.10. La convalida della sterilizzazione dei carichi di fluidi in un'autoclave ad acqua surriscaldata deve comprendere la mappatura della temperatura dell'intero carico, nonché studi di penetrazione termica e di riproducibilità. Tutte le parti del carico devono riscaldarsi uniformemente e raggiungere la temperatura desiderata per il tempo specificato. Le sonde del monitoraggio di routine della temperatura devono essere correlate ai punti corrispondenti agli scenari più pessimistici individuati durante il processo di qualifica.
- VII.4.4. *Sterilizzazione a calore secco*
- VII.4.4.1. La sterilizzazione a calore secco utilizza temperature elevate dell'aria o del gas per sterilizzare un prodotto o un oggetto. È particolarmente utile per la rimozione termica di contaminanti termicamente resistenti difficili da eliminare, come le endotossine e i pirogeni. La combinazione di tempo e temperatura a cui il prodotto, i componenti o le attrezzature sono esposti deve produrre un livello adeguato e riproducibile di letalità e/o di inattivazione/rimozione di endotossine/pirogeni quando è applicata di routine entro i limiti stabiliti. Il processo può svolgersi in un forno o in un tunnel continuo, ad esempio per la sterilizzazione e la depirogenazione dei contenitori di vetro.
- VII.4.4.2. I tunnel di sterilizzazione/depirogenazione a calore secco devono essere configurati in modo da garantire che il flusso d'aria protegga l'integrità e le prestazioni della zona di sterilizzazione di classe A, mantenendo adeguati differenziali di pressione e un adeguato flusso d'aria attraverso il tunnel. Si devono valutare i profili differenziali della pressione dell'aria. L'impatto di eventuali variazioni del flusso d'aria deve essere valutato per garantire il mantenimento del profilo di riscaldamento. Tutta l'aria fornita al tunnel deve passare almeno attraverso un filtro HEPA e si devono effettuare prove periodiche (almeno due volte l'anno) per dimostrare l'integrità del filtro dell'aria. Inoltre le parti del tunnel che entrano in contatto con componenti sterilizzati devono essere adeguatamente sterilizzate o disinfettate.

I parametri critici di processo da considerare durante la convalida e/o la lavorazione di routine comprendono tra l'altro:

- la velocità del nastro trasportatore o il tempo di permanenza all'interno della zona di sterilizzazione;
- la temperatura: temperature minime e massime;

- la penetrazione termica del materiale/dell'oggetto;
 - la distribuzione/l'uniformità del calore;
 - i flussi d'aria determinati dai profili differenziali della pressione dell'aria correlati agli studi sulla distribuzione e la penetrazione del calore.
- VII.4.4.3. Quando si utilizza un processo termico nell'ambito del processo di depirogenazione per qualsiasi attrezzatura/materiale a contatto con prodotti o componenti, si devono effettuare studi di convalida per dimostrare che il processo fornisce un valore F_h ⁽²⁶⁾ adeguato e comporta una riduzione minima di $3 \log_{10}$ della concentrazione di endotossine. Raggiunto questo risultato, non vi è alcun obbligo supplementare di dimostrare la sterilizzazione.
- VII.4.4.4. Durante la convalida devono essere utilizzati contenitori addizionati con endotossine e deve essere effettuata una riconciliazione completa. I contenitori devono essere rappresentativi dei materiali normalmente lavorati (per quanto riguarda la composizione dei materiali di confezionamento, la porosità, le dimensioni e il volume nominale). Occorre inoltre dimostrare la quantificazione e l'efficienza del recupero delle endotossine.
- VII.4.4.5. I forni a calore secco sono generalmente utilizzati per la sterilizzazione o la depirogenazione dei componenti del confezionamento primario, dei materiali di partenza o delle sostanze attive, ma possono essere utilizzati per altri processi. Devono essere mantenuti a una pressione positiva rispetto alle aree pulite di classe inferiore per tutta la durata del processo di sterilizzazione e post-sterilizzazione, tranne nel caso in cui sia mantenuta l'integrità del confezionamento. Tutta l'aria che entra nel forno deve attraversare un filtro HEPA. I parametri critici di processo da prendere in considerazione nella qualifica e/o nella lavorazione di routine comprendono tra l'altro:
- la temperatura;
 - il periodo/tempo di esposizione;
 - la pressione della camera (per il mantenimento della sovrappressione);
 - la velocità dell'aria;
 - la qualità dell'aria all'interno del forno;
 - la penetrazione termica del materiale/dell'oggetto (punti a riscaldamento lento);
 - la distribuzione/l'uniformità del calore;
 - lo schema di carico e la configurazione degli oggetti da sottoporre a sterilizzazione/depirogenazione, compresi i carichi minimi e massimi.
- VII.4.5. *Sterilizzazione mediante radiazioni*
- VII.4.5.1. La sterilizzazione mediante radiazioni è utilizzata principalmente per sterilizzare materiali e prodotti sensibili al calore. L'irraggiamento ultravioletto non è un metodo di sterilizzazione accettabile. Requisiti specifici relativi all'uso della sterilizzazione mediante radiazioni ionizzanti figurano nell'allegato VII.
- VII.4.5.2. Le procedure di convalida devono garantire che si tenga conto degli effetti della variazione della densità del prodotto e delle confezioni.
- VII.4.6. *Sterilizzazione con ossido di etilene*
- VII.4.6.1. Questo metodo deve essere utilizzato soltanto quando non sia praticabile alcun altro metodo. Durante la convalida del processo occorre dimostrare che il prodotto non subisce effetti dannosi e che le condizioni e i tempi di degassificazione permettono di ridurre qualsiasi residuo di gas di ossido di etilene o dei prodotti di reazione entro limiti considerati accettabili definiti per il tipo di prodotto o di materiale.

⁽²⁶⁾ Ai fini del presente allegato, per «valore F_h » si intende la letalità espressa in termini di tempo equivalente in minuti alla temperatura di riferimento fornita dal processo al carico di sterilizzazione, con riferimento ai microrganismi che possiedono il valore z teorico pertinente.

- VII.4.6.2. È essenziale il contatto diretto tra il gas e le cellule microbiche. Occorre quindi prendere precauzioni per escludere la presenza di organismi, come cristalli o proteine essiccate, che potrebbero essere inglobati nel materiale. Anche la natura, la porosità e la quantità dei materiali di confezionamento possono incidere in modo significativo sul processo.
- VII.4.6.3. Prima di essere esposti al gas i materiali devono essere adattati all'umidità e alla temperatura richieste dal processo. Il vapore utilizzato per condizionare il carico ai fini della sterilizzazione deve essere di qualità adeguata. Il tempo necessario per questa operazione deve essere temperato con la necessità di ridurre al minimo i tempi che precedono la sterilizzazione.
- VII.4.6.4. Ogni ciclo di sterilizzazione deve essere monitorato con adeguati indicatori biologici, utilizzando un numero appropriato di unità di prova distribuite in tutto il carico in punti definiti che, durante la convalida, hanno dimostrato di corrispondere agli scenari più pessimistici.
- VII.4.6.5. I parametri critici di processo da considerare nel quadro della convalida del processo di sterilizzazione e del monitoraggio di routine comprendono tra l'altro:
- la concentrazione di gas di ossido di etilene;
 - la pressione;
 - la quantità di gas di ossido di etilene utilizzato;
 - l'umidità relativa;
 - la temperatura;
 - il tempo di esposizione.
- VII.4.6.6. Dopo la sterilizzazione il carico deve essere aerato per consentire il deassorbimento del gas di ossido di etilene e/o dei suoi prodotti di reazione dal prodotto confezionato a livelli predeterminati. L'aerazione può avvenire all'interno di una camera di sterilizzazione e/o in una camera di aerazione o in una stanza di aerazione separate. La fase di aerazione deve essere convalidata nell'ambito della convalida del processo complessivo di sterilizzazione con ossido di etilene.
- VII.4.7. *Sterilizzazione con filtri dei prodotti che non possono essere sterilizzati nel contenitore finale*
- VII.4.7.1. Le soluzioni o i liquidi che non possono essere sterilizzati nel contenitore finale devono essere sterilizzati per filtrazione mediante un filtro sterile di grado sterilizzante (con una dimensione nominale dei pori non superiore a 0,22 µm, adeguatamente convalidata per ottenere un filtrato sterile); successivamente con tali soluzioni o liquidi deve essere riempito in modo asettico un contenitore precedentemente sterilizzato. La selezione del filtro utilizzato deve garantirne la compatibilità con il prodotto e la conformità all'autorizzazione all'immissione in commercio.
- VII.4.7.2. Durante il processo di fabbricazione si possono utilizzare, in vari punti, idonei prefiltri per la riduzione della carica microbica (*bioburden*) e/o filtri di grado sterilizzante, in modo da garantire un livello di carica microbica basso e controllato del liquido prima del filtro di sterilizzazione finale. A causa dei potenziali rischi aggiuntivi di un processo di filtrazione sterile rispetto ad altri processi di sterilizzazione, una filtrazione aggiuntiva attraverso un filtro sterile di grado sterilizzante, il più vicino possibile al punto di riempimento, deve essere considerata nell'ambito di una strategia globale di controllo della contaminazione.
- VII.4.7.3. La selezione dei componenti per il sistema di filtrazione e la loro interconnessione e disposizione all'interno del sistema di filtrazione, compresi i prefiltri, si devono basare sulle caratteristiche qualitative critiche del prodotto, giustificate e documentate. Il sistema di filtrazione deve ridurre al minimo la generazione di fibre e particelle, non deve causare livelli inaccettabili di impurezze o contribuirvi, né presentare caratteristiche che alterino in altro modo la qualità o l'efficacia del prodotto. Analogamente le caratteristiche del filtro devono essere compatibili con il fluido e non devono essere pregiudicate dal prodotto da filtrare. Occorre valutare l'adsorbimento dei componenti del prodotto e l'estrazione/la lisciviazione dei componenti dei filtri.
- VII.4.7.4. Il sistema di filtrazione deve essere progettato in modo da:
- consentire il funzionamento nell'ambito dei parametri di processo convalidati;
 - mantenere la sterilità del filtrato;

- ridurre al minimo il numero di connessioni asettiche necessarie tra il filtro di grado sterilizzante finale e il riempimento finale del prodotto;
 - consentire lo svolgimento delle procedure di pulizia secondo necessità;
 - consentire lo svolgimento delle procedure di sterilizzazione, compresa la sterilizzazione in loco, secondo necessità;
 - consentire le prove di integrità in loco del filtro di grado sterilizzante finale da 0,22 µm, preferibilmente come sistema chiuso, sia prima che dopo la filtrazione, secondo necessità. Devono essere utilizzati di preferenza metodi di prova dell'integrità in loco per evitare qualsiasi impatto negativo sulla qualità del prodotto.
- VII.4.7.5. La filtrazione sterile dei liquidi deve essere convalidata conformemente ai pertinenti requisiti della Farmacopea. La convalida può essere raggruppata per diversi dosaggi o variazioni di un prodotto, ma deve essere effettuata nelle condizioni più pessimistiche. La logica del raggruppamento deve essere giustificata e documentata.
- VII.4.7.6. Se possibile, durante la convalida del filtro, il prodotto da filtrare deve essere utilizzato per le prove di ritenzione batterica ⁽²⁷⁾ del filtro di grado sterilizzante. Se il prodotto da filtrare non è adatto all'uso nelle prove di ritenzione batterica, si deve giustificare l'uso di un prodotto surrogato adeguato nella prova. Si deve giustificare altresì l'organismo *challenge* utilizzato nella prova di ritenzione batterica.
- VII.4.7.7. I parametri di filtrazione da prendere in considerazione e da stabilire durante la convalida comprendono tra l'altro:
- a) il fluido umidificante utilizzato per la prova di integrità dei filtri:
 - deve basarsi sulle raccomandazioni del fabbricante del filtro o sul fluido da filtrare. Si deve stabilire un'adeguata specifica del valore della prova di integrità;
 - se il sistema è sottoposto a lavaggio o a prove di integrità in loco con un fluido diverso dal prodotto, si devono adottare misure adeguate per evitare qualsiasi effetto nocivo sulla qualità del prodotto;
 - b) le condizioni del processo di filtrazione, tra cui:
 - il tempo di mantenimento della prefiltrazione del fluido e l'effetto sulla carica microbica (*bioburden*);
 - il condizionamento del filtro, se necessario con il fluido;
 - il tempo massimo di filtrazione/il tempo totale in cui il filtro è a contatto con il fluido;
 - la pressione massima di funzionamento;
 - la portata;
 - il volume massimo di filtrazione;
 - la temperatura;
 - il tempo necessario per filtrare un volume noto di soluzione sfusa e la differenza di pressione da utilizzare nel filtro.

⁽²⁷⁾ Ai fini del presente allegato, per «prova di ritenzione batterica» si intende una prova effettuata per convalidare la capacità di un filtro di rimuovere batteri da un gas o da un liquido. La prova si effettua generalmente utilizzando un organismo standard come *Brevundimonas diminuta* a una concentrazione minima di 10⁷ unità formanti colonie/cm².

- VII.4.7.8. Si devono effettuare controlli di routine del processo per garantire il rispetto dei parametri di filtrazione convalidati. I risultati dei parametri critici di processo devono essere inclusi nella registrazione dei lotti e devono comprendere anche, ma non soltanto, il tempo minimo necessario per filtrare un volume noto di soluzione sfusa e la differenza di pressione nel filtro. Qualsiasi differenza significativa rispetto ai parametri critici durante la fabbricazione deve essere documentata ed esaminata.
- VII.4.7.9. L'integrità del filtro assemblato sterilizzato deve essere verificata mediante prove di integrità prima dell'uso (prova di integrità prima dell'uso e dopo la sterilizzazione - PUPSIT), per verificare eventuali danni e perdite di integrità causati dalla preparazione del filtro prima dell'uso. Si riconosce tuttavia che la PUPSIT potrebbe non essere sempre possibile dopo la sterilizzazione a causa di vincoli di processo (ad esempio la filtrazione di volumi molto ridotti di soluzione). In questi casi può essere adottato un approccio alternativo, a condizione che sia stata effettuata una valutazione approfondita del rischio e che la conformità sia conseguita mediante l'attuazione di controlli adeguati per attenuare il rischio di un sistema di filtrazione non integro.

I punti da prendere in considerazione in tale valutazione del rischio comprendono tra l'altro:

- la conoscenza approfondita e il controllo del processo di sterilizzazione del filtro per garantire che il potenziale danno al filtro sia ridotto al minimo;
- la conoscenza approfondita e il controllo della catena di fornitura, compresi gli impianti di sterilizzazione sotto contratto, le condizioni di trasporto definite e il confezionamento del filtro sterilizzato (per evitare danni al filtro durante il trasporto e la conservazione);
- la conoscenza approfondita del processo, ad esempio il tipo specifico di prodotto, compresi il carico di particelle e l'eventuale esistenza di un rischio di impatto sui valori di integrità del filtro (come la possibilità di modificare i valori delle prove di integrità e quindi di impedire il rilevamento di un filtro non integro durante una prova di integrità del filtro dopo l'uso) e l'attuazione di fasi di prefiltrazione o di lavorazione prima del filtro di grado sterilizzante finale che eliminerebbero il carico di particelle prima della filtrazione sterile.

Inoltre un filtro di grado sterilizzante usato per sterilizzare un fluido deve essere sottoposto a una prova di integrità non distruttiva dopo l'uso e prima della rimozione del filtro dall'alloggiamento. Il processo delle prove di integrità deve essere convalidato, e i risultati delle prove devono essere correlati alla capacità di ritenzione microbica del filtro stabilita durante la convalida. Tra gli esempi di prove utilizzate figurano quelle riguardanti il punto di bolla, il flusso diffusivo, l'intrusione d'acqua o il mantenimento della pressione.

- VII.4.7.10. L'integrità dei filtri sterili di sfiato dell'aria e del gas critici (direttamente collegati alla sterilità del prodotto) deve essere verificata mediante prove dopo l'uso, e mantenendo il filtro assemblato o nel suo alloggiamento.
- VII.4.7.11. L'integrità dei filtri sterili di sfiato dell'aria e del gas non critici deve essere confermata e registrata a intervalli appropriati. Se i filtri del gas rimangono installati per periodi prolungati, la prova di integrità deve essere effettuata al momento dell'installazione e prima della sostituzione. La durata massima d'uso deve essere specificata e monitorata in base al rischio (ad esempio considerando il numero massimo di usi e di cicli di trattamento termico/sterilizzazione consentiti, a seconda dei casi).
- VII.4.7.12. Per la filtrazione del gas si deve evitare di inumidire o bagnare involontariamente il filtro o l'attrezzatura di filtraggio.
- VII.4.7.13. Se il processo di filtrazione sterilizzante è stato convalidato come sistema costituito da filtri multipli per ottenere la sterilità di un dato fluido, il sistema di filtrazione è considerato un'unica unità di sterilizzazione e tutti i filtri all'interno del sistema devono superare in modo soddisfacente la prova di integrità dopo l'uso.
- VII.4.7.14. In un sistema di filtrazione ridondante (in cui un secondo filtro ridondante di grado sterilizzante è presente come riserva, ma il processo di sterilizzazione è convalidato con un solo filtro), deve essere effettuata una prova di integrità dopo l'uso del filtro di grado sterilizzante primario; se l'integrità del filtro è dimostrata, non è necessaria una prova di integrità dopo l'uso del filtro ridondante (di riserva). Se il filtro primario non supera la prova di integrità dopo l'uso, deve essere però eseguita una prova di integrità dopo l'uso del filtro secondario (ridondante), unitamente a un'indagine e a una valutazione del rischio per determinare il motivo del mancato superamento della prova del filtro primario.

- VII.4.7.15. I campioni per determinare la carica microbica (*bioburden*) devono essere prelevati dal prodotto sfuso, immediatamente prima della filtrazione sterile finale. Nel caso in cui si utilizzi un sistema di filtrazione ridondante, i campioni devono essere prelevati prima del primo filtro. Le procedure per il prelievo dei campioni devono essere progettate in modo da non provocare contaminazioni.
- VII.4.7.16. I filtri di grado sterilizzante per liquidi devono essere eliminati dopo la lavorazione su un singolo lotto; lo stesso filtro non deve essere utilizzato in modo continuativo per più di un giorno lavorativo, tranne il caso in cui tale uso sia stato convalidato.
- VII.4.7.17. Qualora la produzione a campagna di un prodotto sia stata adeguatamente giustificata nella strategia di controllo della contaminazione e convalidata, il fabbricante deve:
- (a) valutare e documentare i rischi associati alla durata di utilizzo del filtro per il processo di filtrazione sterile di un dato fluido;
 - (b) condurre e documentare studi di convalida e qualifica efficaci per dimostrare che la durata dell'uso del filtro per un determinato processo di filtrazione sterile e per un dato fluido non compromette le prestazioni del filtro di grado sterilizzante finale né la qualità del filtrato;
 - (c) documentare la durata massima d'uso convalidata per il filtro ed effettuare controlli per garantire che i filtri non siano utilizzati oltre la durata massima convalidata. Devono essere conservate registrazioni di tali controlli;
 - (d) effettuare controlli per garantire che i filtri contaminati da residui di fluidi o di detergenti o considerati difettosi per altri motivi siano rimossi dall'uso.
- VII.5. **Form-Fill-Seal** ⁽²⁸⁾
- VII.5.1. I macchinari *Form-Fill-Seal* utilizzati per prodotti sterilizzati terminalmente devono essere conformi ai requisiti ambientali di cui alla sezione VII.1.3 del presente allegato, mentre i macchinari *Form-Fill-Seal* utilizzati nella fabbricazione asettica devono essere conformi ai requisiti ambientali di cui alla tabella 4 del presente allegato.
- VII.5.2. La contaminazione delle pellicole da confezionamento utilizzate durante il processo *Form-Fill-Seal* deve essere ridotta al minimo mediante adeguati controlli riguardanti i componenti, la fornitura e la manipolazione. Data la criticità delle pellicole da confezionamento devono essere attuate procedure per garantire che le pellicole fornite soddisfino specifiche definite e siano di qualità adeguata, anche per quanto riguarda lo spessore e la resistenza dei materiali, la contaminazione microbica e da particolato, l'integrità delle informazioni stampate e la progettazione delle confezioni, a seconda dei casi. La frequenza di campionamento, i livelli di carica microbica (*bioburden*) e, se del caso, i livelli di endotossine/pirogeni delle pellicole da confezionamento e dei relativi componenti devono essere presi in considerazione nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione.
- VII.5.3. Il funzionamento delle attrezzature, compresi i processi di configurazione, riempimento, sigillatura e taglio, deve essere valutato in modo che sia possibile identificare, convalidare, controllare e monitorare in modo adeguato i parametri critici di processo.
- VII.5.4. Eventuali gas a contatto con il prodotto (ad esempio quelli utilizzati per gonfiare il contenitore o per la sovrapposizione di prodotti) devono essere adeguatamente filtrati, il più vicino possibile al punto d'uso. La qualità dei gas utilizzati e l'efficacia dei sistemi di filtrazione del gas devono inoltre essere verificate periodicamente conformemente alla sezione V.4 del presente allegato.
- VII.5.5. I controlli da individuare durante la qualifica dei processi di tipo *Form-Fill-Seal*, che devono far parte della strategia di controllo della contaminazione, comprendono tra l'altro:
- la determinazione dei limiti della zona critica;
 - il controllo e il monitoraggio ambientale, sia del macchinario che dell'ambiente in cui è collocato;

⁽²⁸⁾ Ai fini del presente allegato, per *Form-Fill-Seal* si intende un processo di riempimento automatizzato, utilizzato di solito per prodotti sterilizzati terminalmente, che forma il contenitore primario da un rotolo continuo piatto di pellicola da confezionamento, contemporaneamente riempie il contenitore formato con il prodotto e sigilla i contenitori riempiti in un processo continuo. I processi *Form-Fill-Seal* possono utilizzare un sistema a pellicola unica (in cui un singolo rotolo piatto di pellicola si avvolge intorno a sé stesso per formare una cavità) oppure un sistema a pellicola doppia (in cui due rotoli piatti di pellicola si uniscono per formare una cavità), spesso con l'ausilio di stampi sottovuoto o gas pressurizzati. La cavità formata viene riempita, sigillata e tagliata in sezioni. Le pellicole sono generalmente costituite da materiale polimerico, da un foglio rivestito in materiale polimerico o da altro materiale idoneo.

- i requisiti in materia di indumenti del personale;
 - le prove di integrità dei sistemi di filtrazione e delle linee di riempimento del prodotto (se del caso);
 - la durata del lotto o della campagna di riempimento;
 - il controllo delle pellicole da confezionamento, compresi eventuali requisiti per la decontaminazione o la sterilizzazione delle pellicole;
 - la pulizia e la sterilizzazione in loco dell'attrezzatura, secondo necessità;
 - il funzionamento, le impostazioni e la gestione degli allarmi dei macchinari (a seconda dei casi).
- VII.5.6. I parametri critici di processo per *Form-Fill-Seal* devono essere stabiliti durante la qualifica dell'attrezzatura e comprendono tra l'altro:
- le impostazioni per ottenere dimensioni e taglio uniformi delle confezioni in base a parametri convalidati;
 - l'impostazione, il mantenimento e il monitoraggio delle temperature di formatura convalidate (compresi il preriscaldamento e il raffreddamento), i tempi e le pressioni di formatura, a seconda dei casi;
 - l'impostazione, il mantenimento e il monitoraggio delle temperature di sigillatura convalidate, l'uniformità della temperatura di sigillatura su tutto il sigillo, i tempi e le pressioni di sigillatura, a seconda dei casi;
 - la temperatura dell'ambiente e del prodotto;
 - le prove specifiche del lotto per verificare la resistenza e l'uniformità del sigillo della confezione;
 - le impostazioni per assicurare la correttezza di volumi, velocità e uniformità di riempimento;
 - le impostazioni per qualsiasi stampa aggiuntiva (codifica del lotto) o impressione a secco (in rilievo o per incisione), per evitare la compromissione dell'integrità dell'unità;
 - metodi e parametri per le prove di integrità dei contenitori riempiti.
- VII.5.7. Durante la produzione devono essere attuate procedure adeguate per la verifica, il monitoraggio e la registrazione dei parametri critici di processo e del funzionamento delle attrezzature *Form-Fill-Seal*.
- VII.5.8. Le procedure operative devono descrivere le modalità di individuazione e correzione dei problemi di formatura e sigillatura. Le unità respinte o i problemi di sigillatura devono essere registrati ed esaminati.
- VII.5.9. Si devono stabilire procedure di manutenzione adeguate sulla base dei rischi, comprendenti piani di manutenzione e ispezione degli attrezzi critici per un'efficace sigillatura dell'unità. Eventuali problemi individuati, che indichino potenziali carenze qualitative del prodotto, devono essere documentati ed esaminati.
- VII.6. **Blow-Fill-Seal** ⁽²⁹⁾
- VII.6.1. Le attrezzature *Blow-Fill-Seal* utilizzate per la fabbricazione di prodotti sterilizzati terminalmente devono essere installate almeno in un ambiente di classe D. Le condizioni presso il punto di riempimento devono essere conformi ai requisiti ambientali di cui alla sezione VII.1.3 del presente allegato.

⁽²⁹⁾ Ai fini del presente allegato, per *Blow-Fill-Seal* si intende una tecnologia in cui i contenitori sono ricavati da un granulato termoplastico, riempiti di prodotto e poi sigillati in un processo automatico continuo e integrato. I due tipi più comuni di macchinari *Blow-Fill-Seal* sono il tipo *shuttle* (con taglio del parison) e il tipo rotativo (parison chiuso).

- VII.6.2. Se per la lavorazione asettica sono utilizzate attrezzature *Blow-Fill-Seal*, si applicano i requisiti seguenti:
- (a) per le attrezzature del tipo *shuttle* utilizzate per il riempimento asettico il parison⁽³⁰⁾ è aperto all'ambiente, e pertanto le aree in cui si effettuano l'estrusione, la formatura per soffiaggio e la sigillatura del parison devono soddisfare le condizioni di classe A nelle zone critiche. Inoltre l'ambiente di riempimento deve essere progettato e sottoposto a manutenzione in modo da soddisfare le condizioni di classe A per i limiti di particelle vitali e totali, sia a riposo che in operatività;
 - (b) per le attrezzature di tipo rotativo utilizzate per il riempimento asettico, il parison è generalmente chiuso all'ambiente una volta formato, e pertanto l'ambiente di riempimento all'interno del parison deve essere progettato e sottoposto a manutenzione in modo da soddisfare le condizioni di classe A per i limiti di particelle vitali e totali sia a riposo che in operatività;
 - (c) l'attrezzatura deve essere installata almeno in un ambiente di classe C, purché siano utilizzati indumenti di classe A/B. Il monitoraggio microbiologico (compresa l'impostazione dei limiti e delle frequenze applicate) degli operatori che indossano indumenti di classe A/B in un'area di classe C deve essere effettuato conformemente ai principi di gestione dei rischi.
- VII.6.3. A causa della generazione di particelle provocata dall'estrusione e dal taglio del polimero durante il funzionamento, e delle dimensioni restrittive delle zone critiche di riempimento delle attrezzature *Blow-Fill-Seal*, per l'attrezzatura non è necessario il monitoraggio in operatività delle particelle totali. Devono però essere disponibili dati atti a dimostrare che la progettazione dell'attrezzatura garantisce il rispetto delle condizioni di classe A durante il funzionamento nelle zone critiche dell'ambiente del processo di riempimento.
- VII.6.4. Il monitoraggio ambientale delle particelle vitali dei processi *Blow-Fill-Seal* si deve basare sul rischio ed essere conforme alla sezione VIII del presente allegato. In operatività si deve effettuare il monitoraggio delle particelle vitali per tutta la durata della lavorazione critica, anche durante l'assemblaggio delle attrezzature, tranne che per le attrezzature di tipo rotativo per le quali il monitoraggio della zona di riempimento critica non è possibile.
- VII.6.5. Il programma di controllo e monitoraggio ambientale deve tenere conto delle parti mobili e dei complessi percorsi del flusso d'aria generati dal processo *Blow-Fill-Seal*, nonché dell'effetto dell'elevato calore prodotto dal processo (ad esempio facendo ricorso a studi di visualizzazione del flusso d'aria e/o ad altri studi equivalenti). I programmi di monitoraggio ambientale devono tenere conto anche di fattori quali la configurazione e l'integrità dei filtri dell'aria, l'integrità dei sistemi di raffreddamento, la progettazione e la qualifica delle attrezzature.
- VII.6.6. L'aria o gli altri gas a contatto con le superfici critiche del contenitore durante l'estrusione, la formatura o la sigillatura del contenitore stampato devono essere sottoposti ad adeguata filtrazione. La qualità del gas utilizzato e l'efficacia dei sistemi di filtrazione del gas devono essere verificate periodicamente in conformità della sezione V.4 del presente allegato.
- VII.6.7. Si deve evitare la contaminazione microbica e da particolato del granulato polimerico mediante la progettazione, il controllo e la manutenzione adeguati dei sistemi di conservazione, campionamento e distribuzione del granulato polimerico.
- VII.6.8. La capacità del sistema di estrusione di assicurare un'adeguata sterilità del contenitore stampato deve essere convalidata. La frequenza di campionamento, i livelli di carica microbica (*bioburden*) e, se del caso, i livelli di endotossine/pirogeni del polimero grezzo devono essere definiti e controllati.
- VII.6.9. Gli interventi che richiedono l'interruzione del riempimento e/o dell'estrusione, della formatura e della sigillatura, e se necessario la risterilizzazione del macchinario di riempimento, devono essere chiaramente definiti e descritti nella procedura di riempimento e inclusi, se del caso, nella simulazione del processo asettico.

⁽³⁰⁾ Ai fini del presente allegato, per «parison» si intende il tubo polimerico estruso dal macchinario *Blow-Fill-Seal* da cui si ricavano i contenitori.

- VII.6.10. I controlli individuati durante la qualifica delle attrezzature *Blow-Fill-Seal* devono essere in linea con la strategia di controllo della contaminazione del sito. Segue un elenco non esaustivo degli aspetti da prendere in considerazione:
- la determinazione dei limiti della zona critica;
 - il controllo e il monitoraggio ambientale, sia del macchinario che dell'ambiente in cui è collocato;
 - i requisiti in materia di indumenti del personale;
 - le prove di integrità dei sistemi di filtrazione e delle linee di riempimento del prodotto (se del caso);
 - la durata del lotto o della campagna di riempimento;
 - il controllo del granulato polimerico, compresi i sistemi di distribuzione e le temperature critiche di estrusione;
 - la pulizia e la sterilizzazione in loco dell'attrezzatura, secondo necessità;
 - il funzionamento, le impostazioni e la gestione degli allarmi dei macchinari (a seconda dei casi).
- VII.6.11. I parametri critici di processo per le attrezzature *Blow-Fill-Seal* devono essere determinati durante la qualifica dell'attrezzatura e devono comprendere tra l'altro:
- la pulizia e la sterilizzazione in loco delle tubazioni del prodotto e degli aghi di riempimento (mandrini);
 - l'impostazione, la manutenzione e il monitoraggio dei parametri di estrusione, comprese le impostazioni di temperatura, velocità e gola dell'estrusore per lo spessore del parison;
 - l'impostazione, la manutenzione e il monitoraggio delle temperature di formatura, compreso il tasso di raffreddamento ove necessario per la stabilità del prodotto;
 - la preparazione e la sterilizzazione dei componenti accessori aggiunti all'unità stampata, ad esempio i tappi per le bottiglie;
 - il controllo ambientale, la pulizia, la sterilizzazione e il monitoraggio delle aree critiche di estrusione, trasferimento e riempimento, a seconda dei casi;
 - le prove specifiche del lotto per verificare lo spessore delle pareti della confezione in punti critici del contenitore;
 - le impostazioni per assicurare la correttezza di volumi, velocità e uniformità di riempimento;
 - le impostazioni per qualsiasi stampa aggiuntiva (codifica del lotto) o impressione a secco (in rilievo o per incisione) per evitare la compromissione dell'integrità e della qualità dell'unità;
 - i metodi e i parametri per le prove di integrità del 100 % di tutti i contenitori riempiti;
 - le impostazioni per i dispositivi di taglio o per i punzoni utilizzati per rimuovere i rifiuti di plastica intorno alle unità riempite (rimozione delle sbavature).
- VII.6.12. Durante la produzione devono essere attuate procedure adeguate per la verifica, il monitoraggio e la registrazione dei parametri critici di processo e del funzionamento delle attrezzature *Blow-Fill-Seal*.
- VII.6.13. Le procedure operative devono descrivere le modalità di individuazione e correzione dei problemi di soffiaggio, formatura e sigillatura. Le unità respinte o i problemi di sigillatura devono essere registrati ed esaminati.

- VII.6.14. Se il processo *Blow-Fill-Seal* comprende l'aggiunta di componenti ai contenitori formati (ad esempio l'aggiunta di tappi a bottiglie di grande volume per somministrazione parenterale), tali componenti devono essere adeguatamente decontaminati e inseriti nel processo in maniera pulita e controllata. Si applicano le condizioni seguenti:
- (a) per i processi asettici l'aggiunta di componenti deve essere effettuata in condizioni di classe A, per garantire la sterilità delle superfici critiche, utilizzando componenti presterilizzati;
 - (b) per i prodotti sterilizzati terminalmente, la convalida dei processi di sterilizzazione terminale deve assicurare la sterilità di tutti i percorsi di produzione critici tra il componente e il contenitore formato, comprese le aree che non sono bagnate durante la sterilizzazione;
 - (c) le procedure di prova devono essere stabilite e convalidate per garantire l'efficace sigillatura dei componenti e dei contenitori formati.
- VII.6.15. Si devono stabilire procedure di manutenzione adeguate sulla base del rischio, comprendenti piani di manutenzione e ispezione degli oggetti critici per la sigillatura, l'integrità e la sterilità dell'unità.
- VII.6.16. Gli stampi utilizzati per formare i contenitori sono considerati attrezzature critiche. Pertanto eventuali sostituzioni o modifiche degli stampi richiedono una valutazione dell'integrità del contenitore del prodotto finito, e se del caso, tenuto conto dell'esito della valutazione, devono essere corroborate da una convalida. Eventuali problemi individuati, che indichino potenziali carenze qualitative del prodotto, devono essere documentati ed esaminati.
- VII.7. **Liofilizzazione** ⁽³¹⁾
- VII.7.1. La liofilizzazione è una fase critica del processo e tutte le attività che possono incidere sulla sterilità del prodotto o del materiale devono essere considerate estensioni della lavorazione asettica. In particolare le attrezzature per la liofilizzazione e i relativi processi devono essere progettati in modo da garantire che la sterilità del prodotto o del materiale sia mantenuta durante la liofilizzazione, prevenendo la contaminazione microbica e da particelle tra il riempimento dei prodotti per la liofilizzazione e il completamento del processo di liofilizzazione. Le misure di controllo devono far parte della strategia di controllo della contaminazione.
- VII.7.2. La sterilizzazione del liofilizzatore e di eventuali attrezzature associate (ad esempio vassoi, anelli di supporto delle fiale) deve essere convalidata e il tempo di mantenimento tra il ciclo di sterilizzazione e l'uso deve essere adeguatamente messo alla prova durante la simulazione del processo asettico. Il liofilizzatore deve essere sterilizzato periodicamente in base alla progettazione del sistema. Inoltre dopo la manutenzione o la pulizia si deve effettuare la risterilizzazione. I liofilizzatori sterilizzati e le eventuali attrezzature associate devono essere protetti dalla contaminazione dopo la sterilizzazione.
- VII.7.3. I liofilizzatori e le relative aree di trasferimento e carico/scarico dei prodotti devono essere progettati in modo da ridurre al minimo l'intervento dell'operatore per quanto possibile. La frequenza della sterilizzazione del liofilizzatore deve essere determinata in base alla progettazione e ai rischi connessi alla contaminazione del sistema durante l'uso. I liofilizzatori che sono caricati o scaricati manualmente senza separazione mediante tecnologia di barriera devono essere sterilizzati prima di ogni carico. Per i liofilizzatori caricati e scaricati da sistemi automatizzati o protetti da sistemi di barriera chiusi, la frequenza della sterilizzazione deve essere giustificata e documentata nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione.
- VII.7.4. L'integrità del liofilizzatore deve essere mantenuta dopo la sterilizzazione e durante la liofilizzazione. Il filtro utilizzato per mantenere l'integrità del liofilizzatore deve essere sterilizzato prima di ogni uso del sistema e i risultati delle prove di integrità devono far parte della certificazione/del rilascio dei lotti. Si deve inoltre documentare la frequenza delle prove di integrità/tenuta sottovuoto della camera, e si deve specificare e controllare all'inizio di ogni ciclo la massima perdita di aria consentita nel liofilizzatore.

⁽³¹⁾ Ai fini del presente allegato, per «liofilizzazione» si intende un processo di essiccazione fisico-chimico volto a rimuovere solventi, mediante sublimazione, da sistemi acquosi e non acquosi, principalmente per ottenere la stabilità del prodotto o del materiale. Liofilizzazione è sinonimo di crioesiccazione.

VII.7.5. I vassoi per la liofilizzazione devono essere controllati periodicamente per verificare che non siano alterati o danneggiati.

VII.7.6. I punti da prendere in considerazione per la progettazione del carico (e dello scarico, qualora il materiale liofilizzato non sia ancora sigillato e sia esposto) comprendono tra l'altro gli elementi seguenti:

- il modello di carico all'interno del liofilizzatore deve essere specificato e documentato;
- il trasferimento di contenitori parzialmente chiusi a un liofilizzatore deve avvenire sempre in condizioni di classe A, e deve essere gestito in modo da ridurre al minimo l'intervento diretto dell'operatore. Per mantenere la pulizia del sistema utilizzato per il trasferimento dei contenitori parzialmente chiusi devono essere impiegate tecnologie quali nastri trasportatori o sistemi di trasferimento portatili (ad esempio carrelli di trasferimento con ventilazione ad aria pulita, stazioni di lavoro portatili con flusso d'aria unidirezionale). In alternativa, se la convalida lo consente, per proteggere fiale parzialmente chiuse (ad esempio scatole adeguatamente chiuse) si possono utilizzare vassoi chiusi nell'area di classe A e non riaperti mentre si trovano nell'area di classe B;
- la configurazione dei flussi d'aria non deve essere influenzata negativamente dai dispositivi di trasporto né dallo sfiato della zona di carico;
- i contenitori non sigillati (come le fiale parzialmente chiuse) devono essere mantenuti in condizioni di classe A e di norma separati dagli operatori mediante una tecnologia di barriera fisica o qualsiasi altra misura appropriata;
- se la collocazione dei tappi non è completata prima dell'apertura della camera del liofilizzatore, il prodotto rimosso dal liofilizzatore deve rimanere in condizioni di classe A durante la successiva manipolazione;
- gli strumenti utilizzati durante il carico e lo scarico del liofilizzatore (ad esempio vassoi, sacche, dispositivi di posizionamento, pinzette) devono essere sterili.

VII.8. Sistemi chiusi

VII.8.1. L'uso di sistemi chiusi può ridurre il rischio di contaminazione microbica, chimica e da particelle proveniente dall'ambiente adiacente. I sistemi chiusi devono essere progettati in modo da ridurre la necessità di manipolazioni manuali e i rischi associati.

VII.8.2. È fondamentale garantire la sterilità di tutte le superfici dei sistemi chiusi, utilizzati per la lavorazione asettica, che entrano a contatto con il prodotto. Pertanto la progettazione e la selezione di qualsiasi sistema chiuso utilizzato per la lavorazione asettica devono garantire il mantenimento della sterilità. La connessione delle attrezzature sterili (ad esempio tubazioni/conduitture) utilizzate dopo il filtro di grado sterilizzante finale deve essere effettuata in modo asettico (ad esempio mediante dispositivi di connessione intrinsecamente sterili).

VII.8.3. Si devono mettere in atto misure adeguate per garantire l'integrità dei componenti utilizzati nelle connessioni asettiche. I mezzi per conseguire tale obiettivo devono essere determinati e analizzati nella strategia di controllo della contaminazione. In particolare se sussiste il rischio di compromettere la sterilità del prodotto devono essere prese in considerazione adeguate prove di integrità del sistema. La valutazione del fornitore deve comprendere la raccolta di dati in relazione a potenziali modalità di guasto che possono comportare una perdita di sterilità del sistema.

VII.8.4. L'ambiente circostante in cui sono ubicati i sistemi chiusi deve essere determinato tenendo conto della progettazione del sistema e dei processi intrapresi. Per la lavorazione asettica e qualora vi sia il rischio di compromettere l'integrità del sistema, quest'ultimo deve essere collocato in un'area di classe A. Se si può dimostrare che il sistema rimane integro ogni volta che è utilizzato (ad esempio mediante prove di pressione e/o monitoraggio), può essere utilizzata un'area di classe inferiore. Eventuali trasferimenti tra aree classificate devono essere oggetto di approfondita valutazione conformemente alla sezione III.2 del presente allegato. L'apertura di un sistema chiuso (ad esempio per la manutenzione di una linea di fabbricazione di prodotti sfusi) deve aver luogo in un'area classificata adeguata ai materiali (ad esempio di classe C per i processi di sterilizzazione terminale o di classe A per la lavorazione asettica), oppure deve essere oggetto di ulteriore pulizia e disinfezione (e sterilizzazione in caso di processi asettic).

VII.9. Sistemi monouso ⁽³²⁾

- VII.9.1. I sistemi monouso possono essere utilizzati nella fabbricazione di prodotti sterili in alternativa alle attrezzature riutilizzabili. I sistemi monouso possono essere singoli componenti oppure possono essere costituiti da più componenti quali sacche, filtri, tubi, connettori, valvole, bottiglie di stoccaggio e sensori. I sistemi monouso devono essere progettati in modo da ridurre la necessità di manipolazioni e la complessità degli interventi manuali.
- VII.9.2. Alcuni rischi specifici associati ai sistemi monouso devono essere valutati nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione; tra l'altro, ad esempio:
- l'interazione tra il prodotto e la superficie a contatto con il prodotto (ad esempio adsorbimento, oppure sostanze rilasciabili ⁽³³⁾ e sostanze estraibili ⁽³⁴⁾);
 - la fragilità del sistema rispetto ai sistemi fissi riutilizzabili;
 - l'aumento del numero e della complessità delle operazioni manuali (tra cui l'ispezione e la gestione del sistema) e delle connessioni effettuate;
 - la complessità dell'assemblaggio;
 - l'esecuzione delle prove di integrità prima e dopo l'uso per i filtri di grado sterilizzante;
 - il rischio di fori e di perdite;
 - la possibilità di compromettere il sistema all'apertura del confezionamento esterno;
 - i rischi di contaminazione da particelle.
- VII.9.3. I processi di sterilizzazione per i sistemi monouso devono essere convalidati e si deve dimostrare che essi non esercitano alcun impatto negativo sulle prestazioni del sistema.
- VII.9.4. La valutazione dei fornitori dei sistemi monouso, compresa la sterilizzazione, è fondamentale per la selezione e l'uso di tali sistemi. Pertanto, per i sistemi monouso sterili, la verifica della garanzia di sterilità deve essere effettuata nell'ambito della qualifica del fornitore, e la prova della sterilizzazione di ciascuna unità deve essere verificata al momento del ricevimento.
- VII.9.5. L'adsorbimento e la reattività del prodotto, rispetto alle superfici che entrano a contatto con il prodotto, devono essere valutati in condizioni di processo.
- VII.9.6. Si devono valutare i profili delle sostanze estraibili e delle sostanze rilasciabili dai sistemi monouso, nonché l'eventuale impatto sulla qualità del prodotto, in particolare quando il sistema è costituito da materiali a base di polimeri. Per ciascun componente deve essere effettuata una valutazione dei dati del profilo delle sostanze estraibili. Per i componenti considerati ad alto rischio in relazione alle sostanze rilasciabili, compresi quelli che possono assorbire materiali lavorati o quelli con tempi di contatto prolungati con i materiali, si deve prendere in considerazione una valutazione degli studi sul profilo delle sostanze rilasciabili, compresi i problemi di sicurezza. Quando si applicano condizioni di lavorazione simulate, queste riflettono accuratamente le condizioni di lavorazione effettive e si basano su una motivazione scientifica.

⁽³²⁾ Ai fini del presente allegato, per «sistemi monouso» si intendono i sistemi in cui i componenti a contatto con i prodotti sono utilizzati una sola volta per sostituire attrezzature riutilizzabili quali contenitori per il trasporto di prodotti sfusi o linee di trasferimento in acciaio inossidabile.

⁽³³⁾ Ai fini del presente allegato, per «sostanze rilasciabili» si intendono le sostanze chimiche che, in condizioni normali di utilizzo o di stoccaggio, migrano dalla superficie dell'attrezzatura o dei contenitori di processo che entra a contatto con il prodotto verso il prodotto o il materiale in lavorazione.

⁽³⁴⁾ Ai fini del presente allegato, per «sostanze estraibili» si intendono le sostanze chimiche che migrano dalla superficie dell'attrezzatura di processo, se esposta a un solvente appropriato in condizioni estreme, verso il prodotto o il materiale in lavorazione.

- VII.9.7. I sistemi monouso devono essere progettati in modo da mantenere l'integrità durante l'intera lavorazione nelle condizioni operative previste. È necessario prestare attenzione all'integrità strutturale dei componenti monouso quando questi possono essere esposti a condizioni estreme (ad esempio processi di congelamento e scongelamento) durante la lavorazione o il trasporto di routine, compresa la verifica che i dispositivi di connessione intrinsecamente sterili (sigillati sia a caldo che meccanicamente) rimangano integri in tali condizioni.
- VII.9.8. Devono essere stabiliti e attuati criteri di accettazione per i sistemi monouso corrispondenti ai rischi o alla criticità dei prodotti e dei relativi processi. Al momento del ricevimento si deve controllare ogni elemento dei sistemi monouso per verificare che la fabbricazione, la fornitura e la consegna siano conformi alla specifica approvata. Prima dell'uso si deve effettuare e documentare un'ispezione visiva del confezionamento esterno (ad esempio l'aspetto del cartone esterno e delle buste in cui sono contenuti i prodotti) e della stampa dell'etichetta, nonché l'esame dei documenti allegati (ad esempio certificato di conformità e prova della sterilizzazione).
- VII.9.9. Le operazioni critiche di manipolazione manuale dei sistemi monouso, come l'assemblaggio e le connessioni, devono essere sottoposte a controlli adeguati e verificate durante la simulazione del processo asettico.

CAPO VIII

MONITORAGGIO AMBIENTALE E DEL PROCESSO

VIII.1. **Requisiti generali**

- VIII.1.1. Ciascun sito deve disporre di un programma di monitoraggio ambientale e del processo per monitorare i controlli tesi a ridurre al minimo il rischio di contaminazione microbica e da particelle. Il programma, da integrare nella strategia globale di controllo della contaminazione, deve essere costituito di norma dai seguenti elementi:
- monitoraggio ambientale - particelle totali;
 - monitoraggio ambientale e del personale - particelle vitali;
 - temperatura, umidità relativa e altre caratteristiche specifiche;
 - simulazione del processo asettico (soltanto per prodotti fabbricati in modo asettico).
- VIII.1.2. Se considerata isolatamente, l'affidabilità di ciascuno degli elementi del sistema di monitoraggio è limitata. Pertanto il risultato di ciascuno degli elementi sopra descritti non può essere considerato di per sé un indicatore di asepsi. I risultati di tutti gli elementi del programma contribuiscono però a confermare l'affidabilità della progettazione, della convalida e del funzionamento del sistema monitorato.
- VIII.1.3. Le informazioni contenute nel programma devono essere utilizzate per la certificazione/il rilascio di routine dei lotti e per la valutazione periodica durante la verifica del processo o l'indagine. Sebbene ciò si applichi sia alla sterilizzazione terminale che ai processi asettici, si riconosce che la criticità dell'impatto può variare a seconda del prodotto e del tipo di processo.

VIII.2. **Monitoraggio ambientale e del processo**

- VIII.2.1. Il programma di monitoraggio ambientale si prefigge un duplice scopo:
- garantire che le camere bianche e le attrezzature per l'aria pulita continuino a fornire un ambiente adeguato in termini di pulizia dell'aria, conformemente ai requisiti di progettazione e normativi;
 - individuare efficacemente gli scostamenti dai limiti ambientali, il che a sua volta dà luogo a un'indagine e a una valutazione dei rischi attinenti alla qualità del prodotto.

Devono essere effettuate valutazioni dei rischi per stabilire un programma completo di monitoraggio ambientale, che comprenda i punti di campionamento, la frequenza del monitoraggio, i metodi di monitoraggio e le condizioni di incubazione (ad esempio tempo, temperatura, condizioni aerobiche e/o anaerobiche). In particolare la valutazione dei rischi deve comprendere la determinazione dei punti di monitoraggio critici, i punti in cui la presenza di microrganismi durante la lavorazione può incidere sulla qualità del prodotto (ad esempio le aree di classe A, le aree di lavorazione asettica e le aree di classe B che si interfacciano direttamente con l'area di classe A).

Le valutazioni dei rischi devono essere effettuate sulla base delle caratteristiche specifiche degli input di processo e del prodotto finale, dell'impianto, delle attrezzature, della criticità di processi e fasi specifici, delle operazioni svolte, dei dati di monitoraggio di routine, dei dati di monitoraggio ottenuti durante la qualifica e della conoscenza della flora microbica tipica isolata dall'ambiente. Per stabilire il programma di monitoraggio ambientale è pertanto necessaria una conoscenza dettagliata di tali aspetti. Devono essere prese in considerazione anche altre informazioni pertinenti, come gli studi di visualizzazione dell'aria.

Le valutazioni dei rischi devono essere verificate periodicamente per confermare l'efficacia del programma di monitoraggio ambientale del sito.

- VIII.2.2. Il monitoraggio di routine delle camere bianche, delle attrezzature per l'aria pulita e del personale deve essere effettuato in operatività durante tutte le fasi critiche della lavorazione, compresa la configurazione delle attrezzature.
- VIII.2.3. Altre caratteristiche, come la temperatura e l'umidità relativa, devono essere controllate all'interno di intervalli che siano in linea con i requisiti del prodotto/della lavorazione/del personale e che favoriscano il mantenimento degli standard di pulizia definiti (ad esempio, classe A o B).
- VIII.2.4. Il monitoraggio della classe A deve dimostrare il mantenimento delle condizioni di lavorazione asettica durante le operazioni critiche. Il monitoraggio deve essere effettuato nei punti che presentano il rischio più elevato di contaminazione per le superfici sterili delle attrezzature, i contenitori, i dispositivi di chiusura e il prodotto. La selezione dei punti di monitoraggio, nonché l'orientamento e la collocazione dei dispositivi di campionamento devono essere idonei a ottenere dati affidabili dalle zone critiche.
- VIII.2.5. I metodi di campionamento non devono comportare rischi di contaminazione per le operazioni di fabbricazione.
- VIII.2.6. Devono essere fissati livelli di allerta e limiti d'azione adeguati per i risultati del monitoraggio delle particelle vitali e totali. I limiti massimi d'azione delle particelle totali sono descritti nella tabella 5, mentre i limiti massimi di azione delle particelle vitali sono descritti nella tabella 6. È possibile tuttavia che si rendano necessari limiti d'azione più rigorosi sulla base della tendenza dei dati, della natura del processo o di quanto stabilisce la strategia di controllo della contaminazione. I livelli di allerta per le particelle vitali e totali devono essere stabiliti sulla base dei risultati delle prove di qualifica delle camere bianche e verificati periodicamente sulla base dei dati delle tendenze in atto.
- VIII.2.7. I livelli di allerta per le classi A (soltanto le particelle totali), B, C e D devono essere fissati in modo tale da individuare e gestire le tendenze negative (ad esempio singoli eventi o una serie di eventi che indicano un deterioramento del controllo ambientale).
- VIII.2.8. Le procedure di monitoraggio devono definire l'approccio per l'analisi delle tendenze. Fra le tendenze figurano tra l'altro:
 - l'aumento del numero di scostamenti dai limiti d'azione o dai livelli di allerta;
 - scostamenti consecutivi dai livelli di allerta;
 - scostamenti periodici ma isolati dai limiti d'azione che potrebbero avere una causa comune (ad esempio singoli scostamenti che seguono sempre la manutenzione preventiva programmata);
 - modifiche del tipo e delle quantità di flora microbica e prevalenza di organismi specifici. Occorre prestare particolare attenzione agli organismi recuperati che possono indicare una perdita di controllo o un deterioramento della pulizia, oppure agli organismi che potrebbero essere difficili da controllare, come muffe e microrganismi sporigeni.

VIII.2.9. Il monitoraggio delle camere bianche di classe C e D in operatività deve essere effettuato sulla base dei dati raccolti durante la qualifica e dei dati di routine per consentire un'analisi efficace delle tendenze. I requisiti relativi ai livelli di allerta e ai limiti d'azione dipenderanno dalla natura delle operazioni svolte. I limiti d'azione possono essere più rigorosi di quelli elencati nelle tabelle 5 e 6.

VIII.2.10. In caso di superamento dei limiti d'azione, sarà necessaria un'indagine sulle cause di fondo, una valutazione del potenziale impatto sul prodotto (compresi i lotti prodotti tra il monitoraggio e la comunicazione) e l'attuazione di azioni correttive e preventive (a seconda dei casi).

In caso di superamento dei livelli di allerta, sono obbligatori una valutazione e un follow-up, prendendo in considerazione anche un'indagine e/o azioni correttive per evitare qualsiasi ulteriore deterioramento dell'ambiente.

Quanto precede deve riflettersi nelle procedure operative.

VIII.3. **Monitoraggio ambientale - particelle totali**

VIII.3.1. Deve essere stabilito un programma di monitoraggio delle particelle totali al fine di ottenere dati per valutare i potenziali rischi di contaminazione e mantenere in uno stato qualificato l'ambiente per le operazioni sterili/asettiche.

VIII.3.2. I limiti per il monitoraggio ambientale della concentrazione di particelle in sospensione nell'aria per ciascuna area classificata sono riportati nella tabella 5.

Tabella 5

Concentrazione massima consentita di particelle totali per il monitoraggio.

Classe	Limiti massimi per le particelle totali $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limiti massimi per le particelle totali $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	a riposo	in operatività	a riposo	in operatività
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	non predefiniti ⁽¹⁾	29 300	non predefiniti ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Per la classe D, i limiti in operatività non sono predeterminati. Se del caso il costruttore deve stabilire limiti in operatività sulla base di una valutazione del rischio e di dati di routine.

Nota 1: i limiti delle particelle indicati nella tabella per lo stato «a riposo» devono essere raggiunti dopo un breve periodo di «ripulitura» definito durante la qualifica (valore indicativo inferiore a 20 minuti) in assenza di personale, dopo il completamento delle operazioni.

Nota 2: l'indicazione occasionale della conta di macroparticelle, in particolare $\geq 5 \mu\text{m}$, nella classe A può essere considerata falsa a causa del rumore elettronico, della luce parassita, della perdita di coincidenza ecc. Conte consecutive o periodiche di bassi livelli possono tuttavia essere indicative di un evento di contaminazione e devono pertanto essere esaminate. Tali eventi possono essere indicativi di un guasto precoce del sistema di filtrazione della ventilazione dell'aria nell'ambiente o di un guasto dell'attrezzatura, o possono anche costituire un segnale di cattive pratiche durante la configurazione del macchinario e il funzionamento di routine.

VIII.3.3. Per la classe A il monitoraggio delle particelle deve essere effettuato per l'intera durata della lavorazione critica, compreso l'assemblaggio delle attrezzature.

VIII.3.4. L'area di classe A deve essere monitorata costantemente (per particelle $\geq 0,5$ e $\geq 5 \mu\text{m}$) e con un'idonea portata del campione (almeno 28 litri (1 ft³) al minuto) in modo da rilevare tutti gli interventi, gli eventi transitori e qualsiasi deterioramento del sistema. Il sistema deve correlare spesso ogni singolo risultato del campione con i livelli di allerta e i limiti d'azione, a una frequenza tale da consentire di identificare potenziali scostamenti e rispondervi tempestivamente. Gli allarmi devono essere attivati in caso di superamento dei livelli di allerta. Le procedure devono definire le azioni da adottare in risposta agli allarmi, anche prendendo in considerazione un ulteriore monitoraggio microbico.

- VIII.3.5. Si raccomanda di utilizzare un sistema analogo per l'area di classe B, anche se la frequenza del campionamento può essere ridotta. L'area di classe B deve essere monitorata con una frequenza e una dimensione del campione tali da garantire che il programma rilevi qualsiasi aumento dei livelli di contaminazione e un eventuale deterioramento del sistema. In caso di superamento dei livelli di allerta gli allarmi devono essere attivati.
- VIII.3.6. La scelta del sistema di monitoraggio tiene conto di tutti i rischi presentati dai materiali utilizzati nell'operazione di fabbricazione (ad esempio quelli connessi a organismi vivi, prodotti pulverulenti o radiofarmaci) che possono comportare pericoli biologici, chimici o radiologici.
- VIII.3.7. Nel caso in cui siano presenti contaminanti generati dai processi coinvolti, suscettibili di danneggiare il contatore di particelle o presentare un pericolo (ad esempio organismi vivi, prodotti pulverulenti e rischi radiologici), la frequenza e la strategia utilizzate devono essere idonee a garantire la classificazione ambientale, sia prima che dopo l'esposizione al rischio. Se del caso si deve prendere in considerazione un incremento del monitoraggio delle particelle vitali per garantire un monitoraggio completo del processo. Il monitoraggio inoltre deve essere effettuato durante le operazioni simulate a intervalli appropriati. L'approccio definito fa parte della strategia di controllo della contaminazione.
- VIII.3.8. Le dimensioni dei campioni di monitoraggio prelevati con sistemi automatizzati dipendono di norma dal tasso di campionamento del sistema utilizzato. Non è necessario che il volume del campione sia identico a quello utilizzato per la classificazione formale delle camere bianche e delle attrezzature per l'aria pulita. I volumi dei campioni di monitoraggio devono essere giustificati.

VIII.4. **Monitoraggio ambientale e del personale - particelle vitali**

- VIII.4.1. Quando si effettuano operazioni asettiche, è necessario effettuare un frequente monitoraggio microbico che utilizzi una combinazione di metodi quali piastre di sedimentazione, campionamento volumetrico dell'aria, nonché campionamento di guanti, indumenti e superfici (ad esempio tamponi e piastre di contatto). In particolare:

- il monitoraggio delle particelle vitali deve essere effettuato all'interno delle camere bianche quando non sono in corso le normali operazioni di fabbricazione (ad esempio dopo la disinfezione, prima dell'inizio della fabbricazione, al completamento del lotto e dopo un periodo di arresto) e nei locali associati che non sono stati utilizzati, al fine di individuare potenziali incidenti di contaminazione che potrebbero incidere sui controlli all'interno delle camere bianche. In caso di incidente si possono utilizzare ulteriori punti di campionamento per verificare l'efficacia di un'azione correttiva (ad esempio pulizia e disinfezione);
- il monitoraggio continuo delle particelle vitali nell'aria in aree di classe A (ad esempio campionamento dell'aria o piastre di sedimentazione) deve essere effettuato per tutta la durata della lavorazione critica, compreso l'assemblaggio delle attrezzature (configurazione asettica) e la lavorazione critica. Si deve prendere in considerazione un approccio analogo per le camere bianche di classe B sulla base del rischio di impatto sulla lavorazione asettica. Il monitoraggio deve essere effettuato in modo da rilevare tutti gli interventi, gli eventi transitori ed eventuali deterioramenti del sistema, e da evitare eventuali rischi causati dagli interventi nelle operazioni di monitoraggio.

Il metodo di campionamento utilizzato deve essere giustificato nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione; si deve inoltre dimostrare che esso non incide negativamente sulla configurazione dei flussi d'aria di classe A e B. Al termine di un'operazione le superfici delle camere bianche e delle attrezzature devono essere monitorate.

- VIII.4.2. Il monitoraggio del personale deve essere effettuato sulla base di una valutazione dei rischi, estesa ai punti, al tipo e alla frequenza del monitoraggio sulla base delle attività svolte e della vicinanza alle zone critiche. Il monitoraggio microbico del personale nelle aree di classe A e B è essenziale. Se le operazioni sono di natura manuale (ad esempio miscelazione o riempimento asettici), occorre prestare maggiore attenzione al monitoraggio microbico degli indumenti e giustificare le misure di monitoraggio attuate nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione.

- VIII.4.3. Il monitoraggio deve includere il campionamento del personale a intervalli periodici durante il processo. Il campionamento del personale deve essere effettuato in modo da non compromettere il processo. Si deve prestare particolare attenzione al monitoraggio del personale dopo la partecipazione a interventi critici (come minimo i guanti, ma potrebbe essere necessario monitorare anche altre parti degli indumenti, a seconda del processo) e ad ogni uscita dalla camera bianca di classe B (guanti e indumenti).
- VIII.4.4. Se il monitoraggio dei guanti è effettuato dopo interventi critici, i guanti esterni devono essere sostituiti prima di proseguire l'attività. Qualora sia richiesto il monitoraggio degli indumenti dopo interventi critici, gli indumenti stessi dovranno essere sostituiti prima di svolgere ulteriori attività nella camera bianca.
- VIII.4.5. È necessaria una supervisione periodica da parte dell'unità qualità se il monitoraggio è effettuato regolarmente dal personale addetto alla fabbricazione.
- VIII.4.6. I fabbricanti possono prendere in considerazione l'adozione di adeguati sistemi di monitoraggio alternativi, come metodi rapidi, al fine di accelerare l'individuazione dei problemi di contaminazione microbiologica e ridurre i rischi per il prodotto. Questi metodi di monitoraggio microbico rapidi e automatizzati possono essere adottati dopo che la convalida abbia dimostrato la loro equivalenza o superiorità rispetto ai metodi stabiliti.
- VIII.4.7. Si devono predisporre procedure per la valutazione e l'interpretazione delle azioni appropriate (se necessario) alla luce dei risultati ottenuti dal campionamento. Devono essere disponibili dati a sostegno dell'efficienza del recupero dei metodi di campionamento scelti. I limiti d'azione per la contaminazione da particelle vitali sono riportati nella tabella 6.

Tabella 6

Limiti massimi d'azione per la contaminazione da particelle vitali

Classe	Campione di aria CFU /m ³	Piastre di sedimentazione (diam. 90 mm) CFU /4 ore ⁽¹⁾	Piastre di contatto (diam. 55 mm), CFU /piastra ⁽²⁾	Impronta dei guanti, comprese 5 dita su entrambe le mani CFU /guanto
A	Nessuna crescita ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

⁽¹⁾ — Le piastre di sedimentazione devono essere esposte nelle aree di classe A e B per tutta la durata delle operazioni (compresa la configurazione delle attrezzature) e modificate come richiesto dopo quattro ore al massimo (il tempo di esposizione deve basarsi sulla convalida, compresi gli studi di recupero, e non deve avere alcun effetto negativo sull'idoneità dei mezzi di coltura utilizzati).

— Per le aree di classe C e D il tempo di esposizione (quattro ore al massimo) e la frequenza devono basarsi su principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità.

— Le singole piastre di sedimentazione possono rimanere esposte per meno di quattro ore.

⁽²⁾ I limiti delle piastre di contatto si applicano alle superfici delle attrezzature, dei locali e degli indumenti all'interno delle aree di classe A e B. Il monitoraggio sistematico degli indumenti non è di norma richiesto per le aree di classe C e D, a seconda della loro funzione.

⁽³⁾ Per le aree di classe A qualsiasi crescita dà luogo a un'indagine.

Nota 1: i tipi di metodi di monitoraggio elencati nella tabella precedente sono esempi; possono essere utilizzati altri metodi a condizione che siano in grado di fornire informazioni sull'intero processo critico in cui il prodotto può essere contaminato (ad esempio configurazione della linea aseptica, lavorazione aseptica, riempimento e carico del liofilizzatore).

Nota 2: i limiti si applicano utilizzando le CFU in tutto il documento. Se si utilizzano tecnologie diverse o nuove che presentano risultati in modo diverso dalle CFU, il fabbricante deve giustificare scientificamente i limiti applicati, e ove possibile correlarli alle CFU.

VIII.4.8. I microrganismi individuati nelle aree di classe A e B devono essere identificati a livello di specie; deve essere inoltre valutato l'impatto potenziale di tali microrganismi sulla qualità del prodotto (per ciascun lotto interessato) e sullo stato generale del controllo. A seconda dei casi, l'identificazione dei microrganismi individuati nelle aree di classe C e D deve essere considerata nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione (ad esempio in caso di superamento dei limiti d'azione o dei livelli di allerta), oppure può aver luogo in seguito all'isolamento di organismi che potrebbero indicare una perdita di controllo o un deterioramento della pulizia, o all'isolamento di organismi che potrebbero essere difficili da controllare, come muffe e microrganismi sporigeni, con frequenza sufficiente a mantenere una conoscenza costante della flora tipica di tali zone.

VIII.5. **Simulazione del processo asettico (*media fill*)** ⁽³⁵⁾

VIII.5.1. La verifica periodica dell'efficacia dei controlli in atto per la lavorazione asettica deve comprendere una simulazione del processo asettico che utilizzi un terreno nutritivo sterile e/o un surrogato al posto del prodotto. La scelta del terreno nutritivo e/o del surrogato deve essere effettuata in base alla capacità del terreno e/o del surrogato di imitare le caratteristiche fisiche del prodotto che comportano un rischio per la sterilità del prodotto durante il processo asettico. Se le fasi di lavorazione possono incidere indirettamente sulla vitalità di qualsiasi contaminazione microbica introdotta (ad esempio semi-solidi prodotti in modo asettico, polveri, materiali solidi, microsfele, liposomi e altre formulazioni in cui il prodotto è raffreddato, riscaldato o liofilizzato), devono essere sviluppate procedure alternative che rispecchino il più possibile le operazioni. Se in alcune parti della simulazione del processo asettico sono utilizzati surrogati, come i tamponi, il surrogato non deve inibire la crescita di una potenziale contaminazione.

La simulazione del processo asettico non è il mezzo principale per convalidare il processo asettico o aspetti del processo asettico. L'efficacia del processo asettico deve essere determinata attraverso la progettazione e i controlli dei processi, la formazione e la valutazione dei dati di monitoraggio.

VIII.5.2. La simulazione del processo asettico deve imitare il più possibile il processo di fabbricazione asettica di routine e includere tutte le fasi critiche di fabbricazione, in particolare:

- (a) la simulazione del processo asettico deve valutare tutte le operazioni asettiche effettuate dopo i cicli di sterilizzazione e decontaminazione dei materiali utilizzati nel processo fino al punto in cui il contenitore è sigillato;
- (b) per le formulazioni non filtrabili, devono essere valutate le eventuali ulteriori fasi asettiche;
- (c) se la fabbricazione asettica è effettuata in atmosfera inerte, nella simulazione del processo il gas inerte deve essere sostituito dall'aria, a meno che non sia prevista una simulazione anaerobica;
- (d) i processi che richiedono l'aggiunta di polveri sterili devono utilizzare un surrogato accettabile negli stessi contenitori utilizzati nel processo sottoposto a valutazione;
- (e) si devono evitare simulazioni separate di operazioni concernenti singole unità (ad esempio processi che comportano l'essiccazione, la miscelazione, la macinazione e la suddivisione di una polvere sterile). L'eventuale ricorso a simulazioni individuali deve fondarsi su una giustificazione documentata e garantire che la somma totale delle singole simulazioni continui a coprire completamente l'intero processo;
- (f) la procedura di simulazione del processo per i prodotti liofilizzati deve rappresentare l'intera catena di lavorazione asettica, compresi il riempimento, il trasporto, il carico, una durata rappresentativa della permanenza nella camera, lo scarico e la sigillatura in condizioni specificate, documentate e giustificate che rappresentano i parametri operativi dello scenario più pessimistico;

⁽³⁵⁾ Ai fini del presente allegato, per «simulazione del processo asettico» si intende la simulazione dell'intero processo asettico di fabbricazione, mirante a verificare se il processo sia idoneo a garantire la sterilità/prevenire la contaminazione durante la produzione. La prova comprende tutte le operazioni associate alla fabbricazione di routine, come l'assemblaggio delle attrezzature, la formulazione, il riempimento, la liofilizzazione e il processo di sigillatura, secondo necessità.

- (g) la simulazione del processo di liofilizzazione deve imitare tutti gli aspetti del processo, a eccezione di quelli che possono incidere sulla vitalità o sul recupero dei contaminanti. Si deve ad esempio evitare che la soluzione bollendo trabocchi o che si congeli. I fattori da prendere in considerazione per determinare il progetto di simulazione del processo asettico comprendono se del caso:
- l'uso di aria per interrompere il vuoto in luogo dell'azoto o di altri gas di processo;
 - la replica dell'intervallo massimo tra la sterilizzazione del liofilizzatore e il suo uso;
 - la replica del periodo massimo di tempo tra la filtrazione e la liofilizzazione;
 - gli aspetti quantitativi degli scenari più pessimistici, ad esempio il carico del numero massimo di vassoi, la replica della durata massima del carico quando la camera è aperta all'ambiente.
- VIII.5.3. La simulazione del processo asettico deve tener conto delle manipolazioni e degli interventi asettici di cui è noto il verificarsi durante la produzione normale, degli scenari più pessimistici e degli elementi seguenti:
- (a) gli interventi inerenti e correttivi rappresentativi del processo di routine devono essere effettuati con modalità e frequenza analoghe a quelle del processo asettico di routine;
- (b) l'inclusione e la frequenza degli interventi nella simulazione del processo asettico si devono basare sui rischi per la sterilità del prodotto.
- VIII.5.4. La simulazione del processo asettico non deve essere utilizzata per giustificare pratiche che comportino inutili rischi di contaminazione.
- VIII.5.5. Per l'elaborazione del piano di simulazione del processo asettico sono rilevanti gli elementi seguenti:
- (a) l'identificazione delle condizioni più pessimistiche riguardanti le variabili pertinenti, quali le dimensioni del contenitore e la velocità della linea, nonché il loro impatto sul processo. Il risultato della valutazione deve giustificare le variabili selezionate;
- (b) l'identificazione delle dimensioni rappresentative delle combinazioni di contenitore/dispositivo di chiusura da utilizzare per la convalida. Per la convalida della stessa configurazione di contenitore/dispositivo di chiusura per prodotti diversi si può prendere in considerazione un approccio di *bracketing* o di *matrixing* se l'equivalenza del processo è scientificamente giustificata;
- (c) l'identificazione dei tempi di mantenimento massimi consentiti per il prodotto e per le attrezzature esposte durante il processo asettico;
- (d) l'identificazione del volume riempito per contenitore, che deve essere sufficiente a garantire che il mezzo entri in contatto con tutte le superfici dell'attrezzatura e dei componenti che possono contaminare direttamente il prodotto. Il volume utilizzato deve inoltre fornire uno spazio di testa sufficiente per sostenere la potenziale crescita microbica e garantire che sia possibile rilevare la torbidità durante l'ispezione;
- (e) la sostituzione con aria di eventuali gas inerti utilizzati nel processo di fabbricazione asettico di routine, tranne nel caso in cui sia prevista una simulazione anaerobica. In tal caso si deve considerare opportuno includere saltuarie simulazioni anaerobiche nel quadro della strategia globale di convalida;
- (f) il terreno nutritivo selezionato deve essere in grado di far crescere un gruppo designato di microrganismi di riferimento come descritto dalla Farmacopea pertinente nonché da isolati locali adeguatamente rappresentativi ⁽³⁶⁾;
- (g) il metodo di individuazione della contaminazione microbica deve essere scientificamente giustificato per far sì che la contaminazione sia individuata in modo affidabile;

⁽³⁶⁾ Ai fini del presente allegato, per «isolati locali» si intendono microrganismi adeguatamente rappresentativi del sito che sono frequentemente recuperati attraverso il monitoraggio ambientale all'interno della zona/delle aree classificate, in particolare le aree di classe A e B, il monitoraggio del personale o i risultati positivi delle prove di sterilità.

- (h) la simulazione del processo deve avere una durata sufficiente per mettere alla prova il processo, gli operatori che effettuano interventi, i cambiamenti di turno e l'idoneità dell'ambiente di lavorazione;
 - (i) se il costruttore effettua turni diversi o prolungati, la simulazione del processo asettico deve essere progettata in modo da verificare i fattori specifici dei turni che possono comportare un rischio per la sterilità del prodotto, ad esempio la durata massima della presenza di un operatore nella camera bianca;
 - (j) la simulazione delle normali interruzioni della fabbricazione asettica in cui il processo è inattivo (ad esempio cambi di turno, ricarica dei dispositivi di dispensazione, introduzione di attrezzature supplementari);
 - (k) la garanzia che il monitoraggio ambientale sia effettuato come richiesto per la produzione di routine e per l'intera durata della simulazione del processo;
 - (l) in caso di produzione a campagna, ad esempio nell'uso di tecnologie di barriera o nella fabbricazione di sostanze attive sterili, si deve prendere in considerazione l'opportunità di progettare ed effettuare la simulazione del processo in modo da simulare i rischi associati sia all'inizio che alla fine della campagna e dimostrare che la durata della campagna non comporta alcun rischio;
 - (m) l'esecuzione di una «simulazione del processo asettico di fine produzione o campagna» può essere utilizzata come garanzia aggiuntiva; tale approccio non può tuttavia sostituire la simulazione del processo asettico di routine.
- VIII.5.6. Per le sostanze attive sterili la dimensione del lotto deve essere sufficientemente ampia da rappresentare l'operazione di routine, simulare il funzionamento nello scenario più pessimistico e comprendere tutte le superfici che possono entrare in contatto con il prodotto sterile. Occorre inoltre sottoporre a valutazione microbica tutti i materiali di simulazione (surrogati o mezzo di crescita). I materiali di simulazione devono essere sufficienti a garantire la solidità della valutazione del processo simulato e non devono compromettere il recupero dei microrganismi.
- VIII.5.7. La simulazione del processo asettico deve essere eseguita nell'ambito della convalida iniziale, con almeno tre prove di simulazione soddisfacenti consecutive che coprano tutti i turni di lavoro in cui il processo asettico può verificarsi. La simulazione del processo asettico è inoltre obbligatoria anche dopo qualsiasi modifica significativa delle pratiche operative, degli impianti, dei servizi o delle apparecchiature che possa incidere sulla garanzia di sterilità del prodotto (ad esempio una modifica del sistema HVAC o dell'attrezzatura, modifiche del processo, del numero di turni o del numero di membri del personale, oppure dopo un'importante chiusura dell'impianto). Di norma inoltre la simulazione del processo asettico (nuova convalida periodica) deve essere ripetuta due volte l'anno (approssimativamente ogni sei mesi) per ogni processo asettico, ogni linea di riempimento e ogni turno. Ogni operatore deve partecipare almeno una volta all'anno a una simulazione del processo asettico con esito positivo. Si deve prendere in considerazione l'opportunità di eseguire una simulazione del processo asettico dopo l'ultimo lotto prima della chiusura, prima di lunghi periodi di inattività o prima della disattivazione (ossia del ritiro definitivo dal processo di fabbricazione) o del trasferimento di una linea.
- VIII.5.8. Se si effettuano operazioni manuali (ad esempio miscelazione o riempimento asettici), ciascun tipo di contenitore, dispositivo di chiusura del contenitore e sequenza di attrezzature deve essere inizialmente convalidato con la partecipazione di ciascun operatore ad almeno tre simulazioni di processo asettico consecutive con esito positivo e sottoposto a nuova convalida con una simulazione del processo asettico approssimativamente ogni sei mesi per ciascun operatore. La dimensione del lotto di simulazione del processo asettico deve imitare quella utilizzata nel processo di fabbricazione asettico di routine.
- VIII.5.9. Il numero di unità lavorate (riempite) per la simulazione del processo asettico deve essere sufficiente a simulare efficacemente tutte le attività rappresentative del processo di fabbricazione asettico. Il numero di unità da riempire deve essere giustificato nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione. Di solito si devono riempire almeno 5 000-10 000 unità. Per i lotti di piccole dimensioni (ad esempio quelli con meno di 5 000 unità), il numero di contenitori per la simulazione del processo asettico deve essere almeno uguale al numero previsto per il lotto di produzione.

- VIII.5.10. Prima dell'incubazione occorre scuotere, agitare o capovolgere le unità riempite per la simulazione del processo asettico, in modo da garantire il contatto del mezzo con tutte le superfici interne del contenitore. Tutte le unità integre usate per la simulazione del processo asettico devono essere incubate e valutate, comprese le unità con difetti che non esercitano un impatto critico sull'integrità del contenitore (ad esempio quelle con difetti cosmetici) o quelle che sono state sottoposte a controlli non distruttivi durante il processo.

Se durante la simulazione del processo alcune unità sono scartate e non incubate, queste devono essere comparabili alle unità scartate durante un riempimento di routine, e si dovrebbero scartare unità soltanto se le procedure operative standard applicabili alla produzione specificano che le unità devono essere rimosse nelle stesse circostanze (ossia tipo di intervento, posizione della linea, numero specifico di unità rimosse). In nessun caso è possibile rimuovere, durante un intervento *media fill*, un numero di unità maggiore rispetto a quello rimosso durante un ciclo di produzione. Tra gli esempi possono figurare le unità che devono essere scartate durante la produzione di routine dopo il processo di configurazione o a seguito di un tipo specifico di intervento.

- VIII.5.11. Se il processo di fabbricazione comprende materiali che sono a contatto con la superficie del prodotto ma sono poi scartati (ad esempio materiali di lavaggio del prodotto), il materiale scartato deve essere simulato con terreno nutritivo ed essere incubato nell'ambito della simulazione del processo asettico, tranne il caso in cui si possa dimostrare chiaramente che questo processo di trattamento dei rifiuti non incide sulla sterilità del prodotto.

- VIII.5.12. Le unità riempite per la simulazione del processo asettico devono essere incubate in un contenitore chiaro per garantire il rilevamento visivo della crescita microbica. Se i contenitori del prodotto non sono chiari (ad esempio vetro ambrato, plastica opaca), è possibile sostituirli con contenitori chiari di configurazione identica per favorire l'individuazione della contaminazione. Qualora la sostituzione con un contenitore chiaro di configurazione identica non sia possibile, deve essere sviluppato e convalidato un metodo idoneo per l'individuazione della crescita microbica. Ove possibile i microrganismi isolati da unità contaminate devono essere identificati a livello di specie, per favorire la determinazione della probabile fonte del contaminante.

- VIII.5.13. Le unità riempite per la simulazione del processo asettico devono essere incubate senza inutili ritardi per ottenere il miglior recupero possibile della potenziale contaminazione. La scelta delle condizioni e della durata dell'incubazione deve essere scientificamente giustificata e convalidata per offrire un livello di sensibilità idoneo all'individuazione della contaminazione microbica.

- VIII.5.14. Una volta completata l'incubazione, le unità riempite per la simulazione del processo asettico devono essere ispezionate da personale adeguatamente formato e qualificato per l'individuazione della contaminazione microbiologica. Tale ispezione deve essere effettuata in condizioni che favoriscano l'identificazione di un'eventuale contaminazione microbica. Inoltre i campioni delle unità riempite devono essere sottoposti a un controllo positivo mediante inoculazione con una gamma idonea di organismi di riferimento e isolati locali adeguatamente rappresentativi.

- VIII.5.15. L'obiettivo è la crescita zero. Eventuali unità contaminate devono essere considerate una simulazione del processo asettico non riuscita, e si devono intraprendere le azioni seguenti:

- (a) un'indagine per determinare le cause di fondo più probabili;
- (b) la determinazione e l'attuazione di misure correttive adeguate;
- (c) lo svolgimento di un numero sufficiente (di norma almeno tre) di simulazioni consecutive di processi asettici con esito positivo, al fine di dimostrare che è stato ripristinato lo stato di controllo del processo;
- (d) una rapida verifica di tutte le registrazioni appropriate relative alla produzione asettica, dopo l'ultima simulazione del processo asettico che ha avuto esito positivo. L'esito della verifica deve comprendere una valutazione del rischio posto dalle potenziali violazioni nei lotti fabbricati dopo l'ultima simulazione del processo asettico che ha avuto esito positivo. Inoltre tutti gli altri lotti non rilasciati per l'immissione sul mercato devono essere inclusi nell'ambito dell'indagine. Qualsiasi decisione relativa al loro stato di rilascio deve tener conto dell'esito dell'indagine;
- (e) tutti i prodotti fabbricati su una linea dopo una simulazione di processo non riuscita devono essere sottoposti a quarantena fino a quando la simulazione di processo non riuscita non avrà trovato una soluzione positiva;

- (f) se l'indagine sulle cause di fondo indica che l'esito negativo era connesso all'attività dell'operatore, devono essere adottate misure per limitare le attività dell'operatore interessato, fino a quando quest'ultimo non avrà ripetuto il processo di formazione e qualifica;
 - (g) la produzione potrà riprendere soltanto dopo la conclusione positiva della nuova convalida.
- VIII.5.16. Tutti i cicli di simulazione del processo asettico devono essere documentati in maniera esaustiva e comprendere la riconciliazione delle unità lavorate (ad esempio unità riempite, incubate e non incubate). La giustificazione per le unità riempite e non incubate deve essere inclusa nella documentazione. Per tutti gli interventi compiuti durante la simulazione del processo asettico si deve effettuare una registrazione, comprendente l'ora di inizio e di fine di ciascun intervento e la persona o le persone coinvolte. Tutti i dati di monitoraggio microbico e i dati relativi alle altre prove sono inclusi nella registrazione del lotto di simulazione del processo asettico.
- VIII.5.17. Un ciclo di simulazione del processo asettico può essere interrotto solo in circostanze equivalenti a quelle richieste dalle procedure scritte per i lotti commerciali. In questi casi deve essere effettuata e documentata un'indagine.
- VIII.5.18. La convalida del processo asettico deve essere ripetuta quando il processo asettico specifico non è stato in operatività per un periodo di tempo prolungato oppure quando vi sia una modifica del processo, dell'attrezzatura, delle procedure o dell'ambiente tale da incidere sul processo asettico, o ancora quando si aggiungano nuovi contenitori dei prodotti o nuove combinazioni di contenitore/dispositivo di chiusura.

SEZIONE IX

CONTROLLO DELLA QUALITÀ

- IX.1. Deve essere disponibile personale con formazione ed esperienza adeguate in materia di microbiologia e di garanzia di sterilità nonché conoscenza dei processi per sostenere la progettazione delle attività di fabbricazione, del regime di monitoraggio ambientale e di eventuali indagini atte a valutare l'impatto di eventi microbiologicamente connessi alla sicurezza del prodotto sterile.
- IX.2. Le specifiche per le materie prime, i componenti e i prodotti devono comprendere requisiti per i limiti microbici, di particolato e di endotossine/pirogeni, se si ritiene che ciò sia necessario alla luce dei dati di monitoraggio e della strategia globale di controllo della contaminazione.
- IX.3. Il dosaggio della carica microbica (*bioburden*) deve essere effettuato su ciascun lotto sia per i prodotti per i quali il riempimento è effettuato in modo asettico, sia per i prodotti sterilizzati terminalmente; i risultati devono essere presi in considerazione nell'ambito della verifica finale del lotto. I limiti per la carica microbica (*bioburden*) immediatamente prima del filtro di grado sterilizzante finale o del processo di sterilizzazione terminale devono essere fissati tenendo conto dell'efficienza del metodo da utilizzare. I campioni devono essere prelevati in modo da essere rappresentativi dello scenario più pessimistico (ad esempio alla fine del periodo di mantenimento). Qualora per i prodotti sterilizzati terminalmente siano stabiliti parametri di sovrasterilizzazione ⁽³⁷⁾, la carica microbica (*bioburden*) deve essere monitorata ad intervalli opportunamente fissati.
- IX.4. Per i prodotti autorizzati per il rilascio parametrico, deve essere sviluppato come sostegno un programma di monitoraggio della carica microbica (*bioburden*) pre-sterilizzazione per il prodotto con cui è stato effettuato il riempimento prima dell'avvio del ciclo di sterilizzazione, e il dosaggio della carica microbica (*bioburden*) deve essere effettuato per ciascun lotto. I punti di campionamento delle unità riempite prima della sterilizzazione devono basarsi sullo scenario più pessimistico ed essere rappresentativi del lotto. Occorre identificare gli eventuali organismi riscontrati durante le prove della carica microbica (*bioburden*) e determinare il loro impatto sull'efficacia del processo di sterilizzazione. Se del caso occorre monitorare anche il livello di endotossine/pirogeni.
- IX.5. La prova di sterilità applicata al prodotto finito deve essere convalidata per il prodotto in questione. Questa prova è solo l'ultima di una serie di misure critiche di controllo che garantiscono la sterilità, e non può essere utilizzata per garantire la sterilità di un prodotto che non soddisfi i pertinenti parametri di progettazione, procedura o convalida.

⁽³⁷⁾ Ai fini del presente allegato, per «sovrasterilizzazione» si intende un processo sufficiente a garantire una riduzione dei microrganismi pari ad almeno 12 log₁₀ con un valore D minimo di un minuto.

- IX.6. La prova di sterilità deve essere eseguita in condizioni asettiche. I campioni prelevati per le prove di sterilità devono inoltre essere rappresentativi dell'intero lotto, ma devono comprendere in particolare campioni prelevati dalle parti del lotto considerate maggiormente a rischio di contaminazione, ad esempio:
- per i prodotti per i quali il riempimento è effettuato in modo asettico, i campioni devono comprendere i contenitori riempiti all'inizio e alla fine del lotto. In base al rischio (ad esempio dopo interventi critici) si deve prendere in considerazione l'opportunità di prelevare campioni supplementari;
 - per i prodotti che sono stati sterilizzati termicamente nei contenitori finali, i campioni prelevati devono essere rappresentativi dei punti corrispondenti agli scenari più pessimistici (ad esempio per ciascun carico la parte più fredda o che si riscalda più lentamente);
 - per i prodotti che sono stati liofilizzati, i campioni devono essere prelevati da diversi carichi di liofilizzazione.
- Nota: se il processo di fabbricazione dà luogo a sottolotti (ad esempio per prodotti sterilizzati terminalmente), occorre prelevare campioni da ciascun sottolotto ed effettuare una prova di sterilità per ciascun sottolotto. Se del caso occorre prendere in considerazione l'opportunità di svolgere separatamente altre prove del prodotto finito.
- IX.7. Se non è possibile ottenere il risultato della prova di sterilità prima del rilascio perché il periodo di validità del prodotto è troppo breve, occorre giustificare scientificamente e documentare ulteriori controlli e monitoraggi del processo e/o metodi di prova alternativi attuati per attenuare i rischi individuati.
- IX.8. Qualsiasi processo (ad esempio perossido di idrogeno vaporizzato, raggi ultravioletti) utilizzato per decontaminare le superfici esterne dei campioni di sterilità prima della prova non deve influire negativamente sulla sensibilità del metodo di prova né sull'affidabilità del campione.
- IX.9. Prima dell'uso i mezzi di coltura utilizzati per le prove sui prodotti devono essere sottoposti a controlli di qualità conformi alla Farmacopea. I mezzi di coltura utilizzati per il monitoraggio ambientale e per la simulazione del processo asettico devono essere sottoposti prima dell'uso a prove di promozione della crescita, utilizzando un gruppo di microrganismi di riferimento scientificamente giustificato e designato e includendo isolati locali adeguatamente rappresentativi. Di norma le prove di controllo della qualità dei mezzi di coltura devono essere effettuate dall'utente finale. Il ricorso a prove esternalizzate o alle prove sui mezzi di coltura svolte dai fornitori deve essere giustificato, prendendo in debita considerazione le condizioni di trasporto e spedizione.
- IX.10. I dati di monitoraggio ambientale e i dati delle tendenze generati per le aree classificate devono essere verificati nell'ambito della certificazione/del rilascio dei lotti di prodotto. Deve essere disponibile una procedura scritta che descriva le azioni da intraprendere qualora i dati del monitoraggio ambientale risultino fuori tendenza o superino i limiti stabiliti. Per i prodotti con un periodo di validità breve, per i quali non sono disponibili i dati ambientali per il periodo di fabbricazione, è necessario verificare i dati disponibili più recenti. È possibile inoltre prendere in considerazione il ricorso a metodi rapidi/alternativi.
- IX.11. I metodi microbici rapidi e automatizzati utilizzati eventualmente nella fabbricazione devono essere convalidati per il prodotto/i prodotti o i processi in questione.
-

ALLEGATO II

PRODOTTI BIOLOGICI E IMMUNOLOGICI

I. AMBITO DI APPLICAZIONE

- I.1. I requisiti supplementari di cui al presente allegato si applicano alla fabbricazione, al controllo e alle prove di medicinali veterinari biologici e immunologici, a eccezione dei medicinali veterinari immunologici inattivati, fabbricati da patogeni e antigeni ottenuti da un animale o da animali in un'unità epidemiologica e impiegati per il trattamento di tale animale o tali animali nella stessa unità epidemiologica o per il trattamento di un animale o di animali in un'unità per la quale è stata confermata una correlazione epidemiologica.

In tutto l'allegato il riferimento ai «medicinali veterinari biologici» o ai «medicinali biologici» deve intendersi esteso anche ai medicinali immunologici.

- I.2. Gli antibiotici non sono generalmente considerati medicinali biologici. Si consiglia tuttavia ai fabbricanti di seguire i requisiti di cui al presente allegato per quanto riguarda le procedure di fabbricazione descritte nel presente documento che sono utilizzate nella fabbricazione di tali medicinali veterinari.

- I.3. La tabella 1 illustra le attività di fabbricazione che rientrano generalmente nell'ambito di applicazione del presente allegato.

Tabella 1

Tipo e fonte del materiale	Esempio di prodotto	Fasi di fabbricazione contemplate dal presente allegato indicate in grigio I requisiti della buona pratica di fabbricazione (GMP) aumentano dalle fasi iniziali (ad esempio la raccolta) alle fasi finali di fabbricazione (formulazione, riempimento). Per le fasi iniziali della fabbricazione si devono rispettare almeno i principi GMP.			
		Raccolta del materiale ⁽¹⁾	Miscelazione e/o lavorazione iniziale	Isolamento e purificazione	Formulazione, riempimento
Fonte umana	Enzimi estratti dall'urina, ormoni				
Fonti animali o vegetali (non geneticamente modificate/non sottoposte a editing genetico)	Eparine, insulina, enzimi, proteine, estratto allergenico, immunosieri	Raccolta di materiale vegetale o animale ⁽²⁾	Taglio, miscelazione e/o lavorazione iniziale	Isolamento e purificazione	Formulazione, riempimento
Virus o batteri/ fermentazione/ coltura di cellule, ecc.	Vaccini virali o batterici; enzimi, proteine	Creazione e manutenzione di MCB, WCB, MSL, WSL ⁽³⁾	Coltura di cellule e/o fermentazione	Inattivazione se del caso, isolamento e purificazione	Formulazione, riempimento
Biotecnologia - fermentazione/ coltura di cellule	Prodotti, anticorpi monoclonali (MAb), allergeni e vaccini ricombinanti	Creazione e manutenzione di MCB, WCB, MSL, WSL ⁽⁴⁾	Coltura di cellule e/o fermentazione	Isolamento, purificazione, modifica	Formulazione, riempimento
Fonti animali (geneticamente modificate/ sottoposte a editing genetico)	Proteine ricombinanti	Banca primaria e di lavoro (cellule geneticamente modificate/ sottoposte a editing genetico)	Raccolta, taglio, miscelazione e/o lavorazione iniziale	Isolamento, purificazione, modifica	Formulazione, riempimento

Tipo e fonte del materiale	Esempio di prodotto	Fasi di fabbricazione contemplate dal presente allegato indicate in grigio I requisiti della buona pratica di fabbricazione (GMP) aumentano dalle fasi iniziali (ad esempio la raccolta) alle fasi finali di fabbricazione (formulazione, riempimento). Per le fasi iniziali della fabbricazione si devono rispettare almeno i principi GMP.			
Fonti vegetali: (geneticamente modificate/ sottoposte a editing genetico)	Proteine, vaccini e allergeni ricombinanti	Banca primaria e di lavoro (cellule geneticamente modificate/ sottoposte a editing genetico)	Coltivazione, raccolta ⁽²⁾	Estrazione iniziale, isolamento, purificazione, modifica	Formulazione, riempimento

⁽¹⁾ Si devono rispettare i principi GMP.

⁽²⁾ Cfr. la sezione IV per determinare in che misura si applicano i principi GMP.

⁽³⁾ Cfr. la sezione VI per determinare in che misura si applicano i principi GMP.

⁽⁴⁾ Cfr. la sezione VI per determinare in che misura si applicano i principi GMP. La manutenzione della banca cellulare di lavoro dovrebbe aver luogo in un ambiente GMP.

⁽⁵⁾ Sono applicabili le norme di buona pratica agricola e di raccolta (GACP) per i materiali di partenza di origine vegetale.

I.4. Nei casi in cui vi sia un processo continuo che va dall'approvvigionamento o dall'isolamento della sostanza attiva da una fonte biologica alla fabbricazione del prodotto finito (ad esempio medicinali veterinari costituiti da cellule, vaccini a base virale o fagi), i requisiti del presente regolamento si applicano all'intero processo di fabbricazione.

II. PERSONALE

II.1. Il personale (compresi gli addetti alla pulizia e alla manutenzione) impiegato nelle aree in cui i prodotti biologici sono fabbricati e sottoposti a prove deve ricevere una nuova formazione iniziale e periodica, specifica per i prodotti fabbricati e i rispettivi compiti, comprendente le misure per proteggere il prodotto, il personale e l'ambiente, nonché, se del caso, una formazione in microbiologia.

II.2. Il personale deve essere protetto dalle infezioni che potrebbero essere causate dagli agenti biologici utilizzati nella fabbricazione. Nel caso di agenti biologici che notoriamente causano malattie negli esseri umani, si devono adottare misure adeguate per prevenire l'infezione del personale che lavora con tali agenti o con gli animali da esperimento. Se del caso, si devono offrire la vaccinazione e il monitoraggio sanitario pertinenti, tenendo conto delle caratteristiche specifiche del prodotto fabbricato (ad esempio vaccino BCG ⁽¹⁾), prodotti contro la rabbia, batteri dei generi *Brucella* e *Leptospira* e prodotti a base di tubercolina) e dei compiti del personale.

II.3. Quando il personale interessato dichiara una patologia che può incidere negativamente sulla qualità del prodotto, oppure tale patologia si manifesta in altro modo, si deve vietare l'accesso all'area di produzione o di controllo.

II.4. Ove necessario per ridurre al minimo le possibilità di contaminazione crociata, si devono applicare restrizioni alla circolazione di tutto il personale (compreso il personale addetto al controllo della qualità, alla manutenzione e alla pulizia) sulla base dei principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità ⁽²⁾. In generale il personale non deve spostarsi da aree in cui è esposto a microrganismi vivi, organismi geneticamente modificati/sottoposti a editing genomico, tossine o animali ad aree in cui sono manipolati altri prodotti od organismi diversi. Se tale spostamento è inevitabile, devono essere attuate adeguate misure di controllo della contaminazione commisurate ai rischi.

⁽¹⁾ Bacillo di Calmette-Guérin (vaccino BCG).

⁽²⁾ Non sono considerati a rischio di contaminazione i membri del personale che entrano in un'area confinata in cui gli organismi non sono stati manipolati in operazioni a circuito aperto nelle dodici ore precedenti, tranne nel caso in cui l'organismo interessato sia un agente biologico e la malattia corrispondente non esista in un determinato paese o in una determinata area geografica, oppure la malattia corrispondente sia soggetta a misure profilattiche o a un programma di eradicazione avviato in quel dato paese o in quella data area geografica.

- II.5. Devono essere attuate misure adeguate per impedire che agenti biologici siano trasportati fuori dall'impianto di fabbricazione da membri del personale che fungerebbero da vettori. A seconda del tipo di agente biologico, tali misure possono comprendere un cambio completo degli indumenti e la doccia obbligatoria prima di lasciare l'area di produzione.

III. LOCALI E ATTREZZATURE

III.1. Locali

- III.1.1. I locali devono essere progettati in modo da controllare i rischi per il prodotto e per l'ambiente. A tal fine è possibile utilizzare aree confinate, pulite o controllate. In particolare:

- (a) gli agenti biologici vivi ad alta patogenicità devono essere manipolati in aree confinate (anche per le operazioni di controllo della qualità, i servizi di ricerca e diagnostici, ecc.). Il livello di confinamento deve essere adattato alla patogenicità dell'agente;
- (b) fatte salve le misure di confinamento eventualmente necessarie per taluni organismi biologici di cui alla lettera a), la produzione di agenti biologici può generalmente avvenire in aree controllate, purché sia effettuata in attrezzature completamente chiuse e sterilizzate e tutte le connessioni pertinenti siano effettuate conformemente ai requisiti di cui all'allegato I;
- (c) gli agenti biologici inattivati devono essere manipolati in aree pulite. Devono essere utilizzate aree pulite anche per la manipolazione di cellule non infette isolate da organismi multicellulari e, se del caso, di mezzi di coltura sterilizzati mediante filtrazione;
- (d) le operazioni a circuito aperto che coinvolgono prodotti o componenti non successivamente sterilizzati devono essere effettuate, se del caso, conformemente ai requisiti di cui all'allegato I;
- (e) ad eccezione delle operazioni di miscelazione e di successivo riempimento (o dei casi in cui si utilizzano sistemi chiusi), in un determinato momento, all'interno di una determinata area, deve essere manipolato un unico agente biologico;
- (f) le operazioni di produzione quali la manutenzione delle cellule, la preparazione dei mezzi di coltura, la coltura di virus, ecc., che possono causare contaminazione devono essere effettuate in aree separate, tranne nel caso in cui si possano adottare misure organizzative e tecniche adeguate per evitare la contaminazione;
- (g) le aree di produzione in cui sono manipolati agenti biologici particolarmente resistenti alla disinfezione (ad esempio batteri sporigeni) devono essere separate e adibite a tale scopo specifico fino a quando gli agenti biologici non siano stati inattivati, tranne nei casi in cui si possano adottare misure organizzative e tecniche adeguate per prevenire la contaminazione.

- III.1.2. Nell'ambito della strategia di controllo della contaminazione, il grado di controllo ambientale della contaminazione da particolato e microbica dei locali di produzione deve essere adattato alla sostanza attiva, al prodotto intermedio o finito e alla fase di produzione, tenendo conto del livello potenziale di contaminazione dei materiali di partenza e dei rischi per il prodotto. Conformemente ai principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità, il programma di monitoraggio ambientale deve essere integrato se del caso con l'inclusione di metodi per rilevare la presenza di microrganismi specifici (ad esempio organismi ospiti, lieviti, muffe, anaerobi, ecc.).

- III.1.3. Gli impianti di fabbricazione e stoccaggio, i processi e le classificazioni ambientali devono essere progettati in modo da evitare la contaminazione dei prodotti da agenti estranei. Se i processi non sono chiusi e il prodotto è quindi esposto all'ambiente immediatamente circostante (ad esempio durante l'aggiunta di integratori, mezzi, tamponi, gas), si devono mettere in atto misure di controllo adeguate, compresi controlli ingegneristici e ambientali. Si devono applicare gli aspetti pertinenti di cui all'allegato I, compresi gli aspetti relativi alle classi ambientali richieste e ai relativi controlli.

- III.1.4. Le unità di trattamento dell'aria devono essere progettate, costruite e sottoposte a manutenzione in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione crociata tra le diverse aree di fabbricazione, e da garantire il confinamento pertinente in caso di necessità; è possibile che tali unità debbano essere destinate a un'area specifica. Sulla base dei principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità occorre prendere in considerazione l'uso di sistemi d'aria a passaggio singolo.

- III.1.5. Per la lavorazione dei prodotti sterili si devono utilizzare aree a pressione positiva, ma in aree specifiche nel punto di esposizione agli agenti patogeni è accettabile una pressione negativa per motivi di confinamento. Le zone a pressione negativa o le cabine di sicurezza utilizzate per la lavorazione asettica di materiali che presentano rischi particolari (ad esempio agenti patogeni) devono essere circondate da una zona pulita a pressione positiva di classe adeguata. Tali cascate di pressione devono essere chiaramente definite e costantemente monitorate con opportune impostazioni dell'allarme.
- III.1.6. I filtri di sfiato dell'aria devono essere idrofobici e convalidati per il ciclo di vita programmato, con prove di integrità a intervalli appropriati sulla base di adeguati principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità.
- III.1.7. Se necessario per affrontare i rischi di contaminazione, i passaggi delle attrezzature e gli spogliatoi devono essere dotati di un meccanismo di interbloccaggio o di un altro sistema adeguato per impedire l'apertura contemporanea di più di una porta. Gli spogliatoi devono essere ventilati con aria filtrata secondo lo stesso standard di quella dell'area di lavoro, e provvisti di impianti di estrazione dell'aria per realizzare una circolazione dell'aria adeguata, indipendente da quella dell'area di lavoro. Di norma i passaggi delle attrezzature devono essere ventilati nello stesso modo, ma sono ammissibili passaggi non ventilati o dotati unicamente di aria di immissione.
- III.1.8. I sistemi di scarico devono essere progettati in modo che gli effluenti possano essere efficacemente neutralizzati o decontaminati per ridurre al minimo il rischio di contaminazione crociata. Si deve seguire la normativa locale per ridurre al minimo il rischio di contaminazione dell'ambiente esterno in funzione del rischio biologico associato alla natura dei materiali di rifiuto.

Confinamento

- III.1.9. I locali di confinamento devono essere progettati in modo da poter essere facilmente disinfettati e devono presentare le seguenti caratteristiche:
- (a) assenza di sfiato diretto all'esterno;
 - (b) ventilazione con aria a pressione negativa: l'aria deve essere estratta attraverso filtri HEPA e non deve essere nuovamente immessa in circolazione se non nella stessa area e a condizione che si utilizzi un'ulteriore filtrazione HEPA (di norma questa condizione sarebbe soddisfatta convogliando l'aria ricircolata attraverso gli HEPA di alimentazione normale per tale area). Il riciclaggio dell'aria tra le diverse aree è accettabile solo se passa attraverso due HEPA di scarico (il primo dei quali è costantemente monitorato per verificarne l'integrità) e se vi sono misure adeguate per lo sfiato sicuro dell'aria di scarico in caso di guasto del filtro.
Se ai fini del confinamento della lavorazione asettica di materiali che presentano rischi particolari si utilizzano aree a pressione negativa, queste devono essere combinate con una zona pulita a pressione positiva di classe adeguata (sistema «a bolla» – *bubble airlock* – o sistema a «pozzo» – *sink airlock*). Tali cascate di pressione devono essere chiaramente definite e costantemente monitorate con opportune impostazioni dell'allarme;
 - (c) in deroga alla lettera b), l'aria proveniente dalle aree di fabbricazione utilizzate per la manipolazione di organismi esotici ⁽³⁾ deve essere convogliata attraverso due serie consecutive di filtri HEPA, e l'aria proveniente dalle aree di produzione non deve essere ricircolata;
 - (d) deve essere istituito un sistema per la raccolta e la disinfezione degli effluenti liquidi, compresa la condensa contaminata proveniente da sterilizzatori, biogeneratori, ecc. Inoltre i rifiuti solidi, comprese le carcasse di animali, devono essere disinfettati, sterilizzati o inceneriti, a seconda dei casi. I filtri contaminati devono essere rimossi con un metodo sicuro;
 - (e) gli spogliatoi devono essere progettati e utilizzati come camere di equilibrio, e se del caso dotati di impianti di lavaggio e di docce. La differenza di pressione dell'aria deve essere tale da non generare flussi d'aria tra i locali di lavoro e l'ambiente esterno e da non provocare alcun rischio di contaminazione degli indumenti esterni da indossare al di fuori di tale area;

⁽³⁾ Ai fini del presente allegato, per «organismo esotico» si intende un agente biologico quando la malattia corrispondente non esista in un determinato paese o in una determinata area geografica o quando la malattia sia soggetta a misure profilattiche o a un programma di eradicazione avviato in quel dato paese o in quella data area geografica.

- (f) deve essere installato un sistema di camere di equilibrio per il passaggio dell'attrezzatura, costruito in modo da escludere ogni flusso di aria contaminata tra l'area di lavoro e l'ambiente esterno e ogni rischio di contaminazione dell'attrezzatura all'interno della camera di equilibrio, che deve avere dimensioni tali da permettere di decontaminare efficacemente la superficie dei materiali che la attraversano. È opportuno prevedere un temporizzatore da collegare al meccanismo di interbloccaggio della porta al fine di garantire un tempo sufficiente affinché il processo di decontaminazione sia efficace;
- (g) se del caso deve essere utilizzata un'autoclave di separazione a doppia porta per l'eliminazione sicura dei materiali di scarto e l'introduzione di oggetti sterili.

III.1.10. Le misure e le procedure attuate per il confinamento ai fini della sicurezza degli operatori e dell'ambiente non devono entrare in conflitto con quelle necessarie per garantire la qualità del prodotto.

Impianto multiprodotto

III.1.11. La fabbricazione di prodotti biologici in un impianto multiprodotto è accettabile qualora, per evitare la contaminazione crociata, siano attuate misure adeguate come:

- misure per prevenire la contaminazione crociata verso aree o attrezzature non correlate (ad esempio impiego di componenti monouso e misure ingegneristiche quali sistemi chiusi);
- procedure convalidate di pulizia e di decontaminazione prima della successiva fabbricazione di altri prodotti; queste procedure devono estendersi anche al sistema di riscaldamento, ventilazione e condizionamento dell'aria (HVAC);
- durante la fabbricazione e dopo il completamento della pulizia e della decontaminazione, un monitoraggio ambientale nelle aree adiacenti specifico per il microrganismo prodotto. Occorre prendere in debita considerazione i rischi derivanti dall'uso di determinati dispositivi di monitoraggio (ad esempio il monitoraggio delle particelle in sospensione nell'aria) nelle aree in cui sono manipolati organismi viventi e/o sporigeni;
- controlli sulla movimentazione/rimozione di prodotti, attrezzature, attrezzature ausiliarie (ad esempio per la taratura e la convalida) e oggetti monouso per prevenire la contaminazione di altre aree, di altri prodotti o di diverse fasi del prodotto (ad esempio prevenire la contaminazione di prodotti inattivati o tossoidi con prodotti non inattivati);
- produzione a campagna.

Se la produzione comporta la fabbricazione di molteplici lotti di piccole dimensioni costituiti da materiali di partenza differenti, nel valutare l'accettazione di una lavorazione concomitante si deve tenere conto di fattori quali lo stato di salute dei donatori e il rischio di perdita totale del prodotto.

III.1.12. Per le operazioni di finitura (formulazione, riempimento e confezionamento), la valutazione dell'eventuale necessità di impianti dedicati deve tenere conto anche delle caratteristiche specifiche del prodotto biologico in questione e delle caratteristiche di altri prodotti, compresi eventuali prodotti non biologici, manipolati nello stesso impianto.

Altre misure di controllo per le operazioni di finitura possono includere la necessità di specifiche sequenze aggiuntive, velocità di miscelazione, controlli di tempo e temperatura, limiti di esposizione alla luce nonché procedure di confinamento e pulizia in caso di fuoriuscite.

III.2. Attrezzature

III.2.1. Le attrezzature utilizzate durante la manipolazione di cellule e organismi vivi, comprese le attrezzature utilizzate per il campionamento, devono essere idonee a prevenire la contaminazione durante la lavorazione, a facilitare la decontaminazione e la sterilizzazione (se del caso) e a evitare confusioni tra organismi o prodotti diversi.

Occorre prestare particolare attenzione alle misure di controllo per evitare la contaminazione crociata di parti di attrezzature che non sono fisse, come tubi, valvole e filtri (ad esempio l'identificazione adeguata della loro funzione).

- III.2.2. Le attrezzature utilizzate per la conservazione di agenti o prodotti biologici devono essere idonee ed essere utilizzate in modo da evitare qualsiasi confusione. Tutti gli oggetti conservati devono essere etichettati in modo chiaro e inequivocabile e in contenitori a tenuta stagna.
- III.2.3. Se del caso le attrezzature devono essere munite di sistemi di registrazione e/o allarme (ad esempio attrezzature che richiedono un controllo della temperatura). Per evitare guasti deve essere attuato un sistema di manutenzione preventiva, unitamente all'analisi delle tendenze dei dati registrati.
- III.2.4. Le attrezzature a ciclo chiuso utilizzate per il confinamento primario devono essere progettate e sottoposte a prove periodiche per evitare la fuoriuscita di agenti biologici nell'ambiente di lavoro immediatamente circostante. La presa e lo scarico dei gas devono essere protetti al fine di ottenere un adeguato confinamento, ad esempio impiegando filtri idrofobici sterilizzanti. L'introduzione o l'eliminazione del materiale devono essere effettuate mediante un sistema a ciclo chiuso sterilizzabile o eventualmente sotto un adeguato flusso d'aria laminare.
- III.2.5. Se necessario le attrezzature devono essere adeguatamente sterilizzate con un metodo convalidato. Le attrezzature utilizzate per la purificazione, la separazione o la concentrazione devono essere sterilizzate o disinfettate almeno tra un uso e l'altro per prodotti diversi. L'effetto dei metodi di sterilizzazione sull'efficacia e sulla validità delle attrezzature deve essere studiato al fine di determinare il ciclo di vita delle attrezzature stesse.
- III.2.6. Se del caso devono essere utilizzati sistemi di «pulizia in loco» ⁽⁴⁾ e di «sterilizzazione a vapore in loco» ⁽⁵⁾. Le valvole dei recipienti di fermentazione devono essere completamente sterilizzabili a vapore.
- III.2.7. Il carico dei crioessiccatori richiede un'adeguata zona pulita/confinata. Lo scarico dei crioessiccatori contamina l'ambiente immediatamente circostante. Pertanto per i crioessiccatori ad apertura singola la camera bianca deve essere decontaminata prima di introdurre nell'area un nuovo lotto di fabbricazione, tranne nel caso in cui tale lotto coinvolga lo stesso organismo o gli stessi organismi. I crioessiccatori a doppia apertura devono essere sterilizzati dopo ogni ciclo, tranne nel caso in cui siano aperti in un'area pulita. La sterilizzazione dei crioessiccatori deve essere effettuata conformemente all'allegato I. Nel caso di lavorazione a campagna, i crioessiccatori devono essere sterilizzati almeno dopo ogni campagna.

IV. ANIMALI

L'impiego di animali o di materiali animali nella fabbricazione di medicinali veterinari è soggetto a requisiti supplementari specifici:

- (a) le sostanze e i prodotti biologici devono essere conformi all'ultima versione dei «Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso degli esseri umani o veterinario»;
- (b) le specifiche per i materiali di origine animale devono tenere conto di aspetti quali l'età, il peso e lo stato di salute degli animali, a seconda dei casi e conformemente ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- (c) se del caso si devono rispettare i requisiti della Farmacopea, tra cui la necessità di effettuare prove specifiche in fasi definite;
- (d) si deve istituire un programma sanitario per il monitoraggio degli agenti avventizi che destano preoccupazione (zoonosi, malattie degli animali di partenza). Per l'elaborazione di questo programma è richiesta una consulenza specialistica. In particolare nell'effettuare la valutazione dei fattori di rischio e di attenuazione si deve tenere conto delle relazioni prodotte da fonti affidabili sulla prevalenza delle malattie a livello nazionale. Tali fonti comprendono l'Organizzazione mondiale della sanità animale (WOAH) ⁽⁶⁾, nonché informazioni sui programmi di monitoraggio e controllo sanitario a livello nazionale e locale;

⁽⁴⁾ Ai fini del presente allegato, per «pulizia in loco» si intende un metodo, generalmente automatizzato, utilizzato per pulire le superfici interne delle attrezzature, delle tubazioni, dei recipienti e dei relativi accessori senza smontarli.

⁽⁵⁾ Ai fini del presente allegato, per «sterilizzazione a vapore in loco» si intende un metodo, generalmente automatizzato, per sterilizzare le superfici interne delle attrezzature, delle tubazioni, dei recipienti e dei relativi accessori mediante vapore, senza smontare le attrezzature.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/en/home>.

- (e) i casi di cattivo stato di salute degli animali di partenza/donatori devono essere esaminati in relazione alla loro idoneità e all'idoneità degli animali con cui sono entrati in contatto per un uso continuato (nella fabbricazione, come fonti di materie prime e materiali di partenza, nel controllo della qualità e nelle prove di sicurezza). Le decisioni devono essere documentate;
si deve predisporre una procedura di indagini retrospettive per orientare il processo decisionale sulla continua idoneità della sostanza attiva biologica o del medicinale in cui sono state utilizzate o incorporate le materie prime o di partenza di origine animale. Tale processo decisionale può comprendere nuove prove sui campioni conservati provenienti da precedenti prelievi effettuati sullo stesso animale donatore (se del caso) per stabilire l'ultima donazione con risultati negativi;
il periodo di sospensione degli agenti terapeutici utilizzati per il trattamento degli animali di partenza/donatori deve essere documentato e utilizzato per determinare la rimozione di tali animali dal programma per periodi definiti;
- (f) si deve prestare particolare attenzione alla prevenzione e al monitoraggio delle infezioni negli animali di partenza/donatori, anche per quanto riguarda gli aspetti relativi all'approvvigionamento, agli impianti, all'allevamento, alle procedure di biosicurezza, ai regimi di prova o al controllo delle lettiere e delle materie prime per mangimi. Questo aspetto riveste particolare importanza per animali esenti da organismi patogeni specifici ⁽⁷⁾, per i quali devono essere soddisfatti i requisiti della monografia della Farmacopea europea. Per altre categorie di animali (ad esempio greggi o mandrie sane) si devono definire la stabulazione e il monitoraggio sanitario;
- (g) per i prodotti fabbricati a partire da animali che sono stati geneticamente modificati o che sono stati sottoposti a editing genomico, deve essere mantenuta la tracciabilità nella creazione di questi animali dagli animali di partenza;
- (h) la stabulazione degli animali utilizzati nella produzione e nel controllo delle sostanze attive biologiche e dei medicinali deve essere separata dalle aree di produzione e di controllo. I locali adibiti alla stabulazione devono disporre di adeguate misure di confinamento e/o di aree pulite e devono essere separati dai locali per la stabulazione di altri animali. È particolarmente importante garantire l'adeguato confinamento dei locali adibiti alla stabulazione degli animali utilizzati per un controllo di qualità che comporti l'impiego di agenti biologici patogeni;
- (i) nel sito di produzione gli animali, gli agenti biologici e le prove effettuate su di essi devono essere debitamente identificati per evitare qualsiasi rischio di confusione e per controllare tutti i pericoli individuati;
- (j) devono essere attuate misure adeguate per garantire la qualità e la tracciabilità dei materiali di origine animale provenienti dai macelli. In particolare il contratto/l'accordo di fornitura stipulato con il macello deve prevedere le misure necessarie per garantire la tracciabilità dei materiali di origine, nonché l'attuazione di adeguate misure igieniche e di altre misure di controllo necessarie presso il macello;
- (k) devono essere applicati controlli adeguati (basati su principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità) lungo la catena di fornitura e durante il trasporto di animali o materiali animali utilizzati nella fabbricazione di medicinali veterinari, compresa una documentazione dettagliata per garantire la tracciabilità. Deve essere garantita la tracciabilità, comprendente lo spostamento dei materiali tra i siti di raccolta iniziale, di purificazione parziale e finale, i siti di stoccaggio, i poli, i consolidatori e i broker. Devono essere registrati i relativi dettagli; occorre inoltre registrare ed esaminare le eventuali violazioni e adottare le azioni necessarie.

⁽⁷⁾ Ai fini del presente allegato, per «esenti da organismi patogeni specifici» si intendono gli animali esenti da organismi patogeni specifici. Queste greggi o mandrie condividono un ambiente comune e gli addetti alla loro custodia non hanno alcun contatto con gruppi esenti da organismi patogeni non specifici.

V. MATERIALI DI PARTENZA E MATERIE PRIME

- V.1. La fonte, l'origine e l'idoneità delle materie prime e dei materiali di partenza biologici (ad esempio crioprotettori, cellule feeder, reagenti, mezzi di coltura, tamponi, siero, enzimi, citochine, fattori di crescita) devono essere chiaramente definite nelle specifiche scritte. Le specifiche devono comprendere i requisiti di qualità necessari per garantire l'idoneità dei materiali all'uso previsto e per ridurre al minimo la variabilità (anche per quanto riguarda gli aspetti pertinenti della produzione e del controllo). I controlli microbiologici sono particolarmente importanti. Le specifiche devono essere conformi ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio. I materiali di partenza e le materie prime devono essere adeguatamente identificati lungo le varie fasi della produzione.
- V.2. Se i risultati della prova o delle prove necessarie per rilasciare i materiali di partenza richiedono molto tempo (ad esempio le prove di sterilità), può essere consentito lavorare i materiali di partenza prima che siano disponibili i risultati della prova o delle prove, a condizione che il rischio dell'utilizzo di un materiale potenzialmente difettoso e il suo potenziale impatto su altri lotti siano compresi e valutati secondo i principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità. In tal caso il rilascio di un prodotto finito è subordinato ai risultati soddisfacenti di tali prove.
- V.3. Deve essere valutato il rischio di contaminazione dei materiali di partenza e delle materie prime durante il loro passaggio lungo la catena di fornitura, con particolare attenzione alla TSE. Si devono prendere in considerazione anche i materiali che entrano in contatto diretto con le attrezzature di fabbricazione o con il prodotto (come i mezzi di coltura usati negli esperimenti *media fill* e i lubrificanti che possono entrare in contatto con il prodotto).
- V.4. Deve essere attuata una strategia di controllo per proteggere il prodotto e la preparazione di soluzioni, tamponi e altre aggiunte sulla base dei principi di cui all'allegato 1. I controlli necessari per la qualità dei materiali di partenza e delle materie prime e per il processo di fabbricazione asettico sono particolarmente importanti per i prodotti per i quali non è possibile la sterilizzazione finale.
- V.5. Se è necessaria, la sterilizzazione dei materiali di partenza e delle materie prime deve essere effettuata, ove possibile, mediante calore. Se necessario, per l'inattivazione di materiali biologici possono essere utilizzati anche altri metodi appropriati (ad esempio irraggiamento e filtrazione).
- V.6. In generale si deve evitare l'uso di antibiotici nelle prime fasi di fabbricazione per ridurre la carica microbica (*bioburden*) (ad esempio il *bioburden* associato all'approvvigionamento di tessuti e cellule viventi). Il loro utilizzo deve essere debitamente giustificato. In questi casi la presenza di antibiotici deve essere eliminata dal processo di fabbricazione nella fase specificata nell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- V.7. Devono essere attuate misure adeguate lungo tutta la catena di fornitura per garantire la tracciabilità delle sostanze di origine animale e umana utilizzate nella fabbricazione di medicinali veterinari.
- Nelle procedure di richiamo si deve tenere conto delle informazioni sulla salute del donatore (umano o animale) che hanno un impatto sulla qualità del medicinale veterinario e che diventano disponibili dopo l'approvvigionamento.

VI. SISTEMA DI LOTTI DI SEMENZA E DI BANCHE CELLULARI

- VI.1. Al fine di evitare modificazioni indesiderate delle proprietà, che possono derivare da subcolture ripetute o da generazioni multiple, la produzione di sostanze e medicinali biologici ottenuti da colture microbiche, colture di cellule o da propagazione in embrioni e in animali deve basarsi su un sistema di lotti di semenza primari e di lavoro ⁽⁸⁾ e/o di banche cellulari primarie e di lavoro ⁽⁹⁾.

⁽⁸⁾ Ai fini del presente allegato, per «lotto di semenza primario» (MSL) si intende una coltura di microrganismi distribuiti a partire da un nucleo unico in contenitori diversi e lavorati nell'ambito di una stessa operazione in modo da garantirne l'omogeneità e la stabilità ed evitare contaminazioni.

Ai fini del presente allegato, per «lotto di semenza di lavoro» (WSL) si intende una coltura di microrganismi derivati dal lotto di semenza primario e destinati alla produzione.

⁽⁹⁾ Ai fini del presente allegato, per «banca cellulare primaria» (MCB) si intende una coltura di cellule distribuite in contenitori diversi nell'ambito di un'unica operazione, lavorate e conservate in modo da garantirne l'omogeneità e la stabilità ed evitare contaminazioni.

Ai fini del presente allegato, per «banca cellulare di lavoro» (WCB) si intende una coltura di cellule derivata dalla banca cellulare primaria e destinata alla preparazione di colture di cellule da produzione. Il termine banca di lavoro geneticamente modificata/sottoposta a editing genomico è utilizzato con lo stesso significato, ma per piante o animali che sono stati geneticamente modificati o sottoposti a editing genomico.

- VI.2. Il numero di generazioni (raddoppiamenti, passaggi) tra il lotto di semenza o la banca cellulare, la sostanza biologica attiva e il prodotto finito deve essere conforme alle specifiche contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- VI.3. Nel quadro della gestione del ciclo di vita del prodotto, la creazione di lotti di semenza e di banche cellulari, comprese le generazioni primarie e di lavoro, deve essere effettuata in circostanze di cui sia possibile dimostrare l'adeguatezza, compreso un ambiente controllato idoneo a proteggere il lotto di semenza, la banca cellulare e il personale che li gestisce. Inoltre durante la creazione del lotto di semenza e della banca cellulare, nessun altro materiale vivente o infettivo (ad esempio virus, linee o ceppi cellulari) deve essere manipolato simultaneamente nella stessa area o dalle stesse persone.
- VI.4. Per le fasi precedenti la generazione di semenze o di banche cellulari primarie, in cui si possono applicare soltanto i principi GMP, deve essere disponibile una documentazione a sostegno della tracciabilità, anche per quanto riguarda i componenti utilizzati durante lo sviluppo che possano incidere sulla sicurezza dei prodotti (ad esempio reagenti di origine biologica), a partire dall'approvvigionamento iniziale e dallo sviluppo genetico, se del caso. Per i vaccini è richiesta la conformità ai requisiti della monografia della Farmacopea europea sui vaccini per uso veterinario 01/2023: 0062.
- VI.5. Dopo la creazione di banche cellulari primarie o di lavoro, nonché di lotti di semenza primari e di lavoro, devono essere seguite le procedure di quarantena e di rilascio, comprese adeguate caratterizzazioni e prove dei contaminanti. La loro costante idoneità all'uso deve essere ulteriormente dimostrata dalla coerenza delle caratteristiche e dalla qualità dei successivi lotti di prodotto. Occorre documentare le prove della stabilità e del recupero delle semenze e delle banche, e tenere le registrazioni in modo da consentire la valutazione delle tendenze.
- VI.6. I lotti di semenza e le banche cellulari devono essere conservati e utilizzati in modo da ridurre al minimo i rischi di contaminazione (ad esempio, stoccaggio nella fase di vapore dell'azoto liquido in contenitori sigillati) o di alterazione. Le misure di controllo per la conservazione di semenze e/o di cellule diverse nella stessa area o nella stessa attrezzatura devono impedire confusioni e tenere conto della natura infettiva dei materiali per evitare la contaminazione crociata.
- VI.7. I contenitori utilizzati per la conservazione devono essere sigillati, chiaramente etichettati e conservati ad una temperatura adeguata. Si deve tenere un inventario delle scorte. La temperatura di conservazione deve essere registrata in modo continuo; se si utilizza l'azoto liquido occorre monitorarne il livello. Si deve registrare qualsiasi deviazione dai limiti fissati e qualsiasi misura correttiva e preventiva adottata.
- VI.8. È consigliabile suddividere le scorte e conservare le scorte suddivise in locali diversi, in modo da ridurre al minimo i rischi di perdita totale. I controlli in tali locali devono fornire le garanzie di cui ai paragrafi precedenti.
- VI.9. Le condizioni di conservazione e di manipolazione delle scorte devono essere gestite secondo le stesse procedure e gli stessi parametri. Una volta rimossi dal sistema di gestione dei lotti di semenza/delle banche cellulari, i contenitori non devono essere ricollocati nelle scorte.
- VII. PRODUZIONE
- VII.1. I principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità devono essere applicati in tutte le fasi della fabbricazione dei medicinali veterinari biologici per ridurre al minimo la variabilità dei processi e migliorare la riproducibilità. L'efficacia delle misure applicate deve essere rivalutata in occasione di verifiche della qualità del prodotto.
- VII.2. I parametri operativi (di processo) critici e altri parametri di input che incidono sulla qualità del prodotto devono essere identificati, convalidati e documentati; si deve inoltre dimostrare che sono mantenuti entro i parametri prescritti.
- VII.3. Le modifiche introdotte nel processo di fabbricazione devono rispettare i requisiti di cui all'articolo 26, paragrafo 3. Occorre inoltre valutare periodicamente gli effetti cumulativi delle modifiche introdotte nel processo di fabbricazione sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto finito.

- VII.4. Qualora siano utilizzati materiali di partenza provenienti da donatori diversi, devono essere effettuati controlli adeguati per ridurre al minimo il rischio di contaminazione crociata o di confusione.
- VII.5. Per i materiali biologici che non possono essere sterilizzati (ad esempio per filtrazione), la lavorazione deve essere effettuata in modo asettico per ridurre al minimo l'introduzione di contaminanti. Si applicano i requisiti relativi alla fabbricazione asettica di cui all'allegato I.
- VII.6. I termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio o, se del caso, le monografie della Farmacopea determinano se, e fino a quale fase, le sostanze e i materiali utilizzati nella fabbricazione di medicinali veterinari biologici possano avere un livello definito di carica microbica (*bioburden*) o debbano essere sterili. Devono essere attuati controlli adeguati per garantire il rispetto dei limiti specificati.
- VII.7. Devono essere attuate misure adeguate in tutte le fasi della produzione e dei controlli per prevenire o ridurre al minimo la comparsa di cariche microbiche (*bioburden*) indesiderate e dei metaboliti e delle endotossine associati.
- VII.8. Deve essere attuata una strategia di controllo per l'ingresso di oggetti e materiali nelle aree di produzione sulla base dei principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità. Se del caso devono essere attuate le misure seguenti:
- (a) per i processi asettici, gli oggetti e i materiali termicamente stabili che entrano in un'area pulita/confinata⁽¹⁰⁾ devono farlo preferibilmente attraverso un'autoclave o un forno a doppia porta. Gli oggetti e i materiali termicamente instabili devono entrare attraverso una camera di equilibrio con porte interbloccate, dove devono essere sottoposti a efficaci procedure di sanificazione delle superfici. Gli oggetti e i materiali possono anche essere sterilizzati altrove purché siano avvolti in involucri multipli, in funzione del numero di fasi di ingresso nell'area pulita, e siano fatti entrare attraverso una camera di equilibrio con le debite precauzioni di sanificazione delle superfici;
 - (b) l'attrezzatura, la vetreria, le superfici esterne dei contenitori dei prodotti e altri materiali simili devono essere disinfettati, utilizzando un metodo convalidato, prima di essere trasferiti da un'area confinata. Solo la quantità minima assoluta di materiali deve entrare nell'area o uscirne;
 - (c) i rifiuti liquidi o solidi, quali i residui dopo la raccolta delle uova, le bottiglie di coltura monouso, le colture o gli agenti biologici indesiderati devono essere preferibilmente sterilizzati o disinfettati prima di essere trasferiti da un'area confinata. In alcuni casi però possono essere opportune alternative come l'uso di contenitori o tubazioni sigillati;
 - (d) se è necessario misurare o pesare le materie prime pertinenti/critiche (come i mezzi di coltura e i tamponi) durante il processo di produzione (ad esempio a causa di problemi di variabilità), è possibile conservare piccole scorte di tali materie prime nell'area di produzione per una durata specifica sulla base di criteri definiti (ad esempio per la durata della fabbricazione del lotto o della campagna).
- VII.9. Si deve dimostrare che le proprietà di promozione della crescita dei mezzi di coltura sono idonee all'uso previsto. Se possibile i mezzi di coltura devono essere sterilizzati in loco.
- VII.10. L'aggiunta di materiali o di colture in fermentatori e in recipienti di altro tipo e il campionamento devono avvenire sotto stretto controllo per evitare la contaminazione e, nel caso di microrganismi vivi, l'uscita di questi ultimi. Quando si effettua l'aggiunta o il campionamento occorre verificare il corretto collegamento dei recipienti. Se del caso i gas, i mezzi, gli acidi o gli alcali, gli agenti antischiuma e altri materiali introdotti nei biogeneratori sterili devono essere a loro volta sterili.
- VII.11. Potrebbe rendersi necessario il monitoraggio continuo di alcuni processi di produzione, come la fermentazione (ad esempio il monitoraggio continuo di parametri quali temperatura, pH, pO₂, CO₂ e la velocità di alimentazione o la fonte di carbonio per quanto riguarda la crescita delle cellule) e tali dati devono far parte della registrazione del lotto. In caso di utilizzo di una coltura continua occorre prestare particolare attenzione ai necessari controlli di qualità.

⁽¹⁰⁾ Ai fini del presente allegato, per «area pulita/confinata» si intende un'area realizzata e utilizzata in modo tale da conseguire contemporaneamente gli obiettivi di un'area pulita e di un'area confinata.

- VII.12. Durante la fabbricazione si deve evitare o ridurre al minimo, per quanto possibile, la formazione di goccioline e la produzione di schiuma. Le operazioni di centrifugazione e miscelazione dei prodotti possono portare alla formazione di aerosol; pertanto tali attività devono essere effettuate in opportune aree confinate al fine di ridurre al minimo il rischio di contaminazione crociata o se del caso i rischi per gli operatori o l'ambiente.
- VII.13. Le eventuali fuoriuscite accidentali, in particolare di organismi vivi, devono essere risolte in modo rapido e sicuro. Si deve disporre di misure di decontaminazione convalidate per ciascuno organismo o gruppo di organismi correlati. Nel caso di diversi ceppi di una stessa specie di batteri o di virus molto simili, è sufficiente che il processo di decontaminazione sia convalidato per un ceppo rappresentativo, sempre che non vi siano motivi per ritenere che la loro resistenza agli agenti in questione sia notevolmente diversa.
- VII.14. I materiali di produzione e di controllo, compresa la documentazione, che sono chiaramente contaminati, ad esempio da fuoriuscite o aerosol, o in caso di presenza di un organismo potenzialmente pericoloso, devono essere adeguatamente decontaminati, oppure occorre trasferire le informazioni con altri mezzi.
- VII.15. Devono essere prese precauzioni per evitare contaminazione o confusione durante l'incubazione. Si devono utilizzare incubatori separati per contenitori infetti e non infetti, e anche in generale per cellule od organismi diversi. Gli incubatori contenenti più di un tipo di organismo o di cellule sono accettabili solo se sono adottate misure adeguate per sigillare, decontaminare la superficie e separare i contenitori. I recipienti di coltura ed eventuali altri contenitori devono essere etichettati in modo accurato e chiaro. Devono essere stabilite procedure specifiche di pulizia/decontaminazione per gli incubatori.
- VII.16. Qualora sia effettuato un processo di inattivazione o rimozione del virus durante la fabbricazione, devono essere adottate misure per evitare il rischio di ricontaminazione dei prodotti trattati con prodotti non trattati. I recipienti contenenti prodotti inattivati non devono essere aperti né sottoposti a campionamento in aree contenenti agenti biologici vivi. Per i prodotti sterili e per la fabbricazione asettica, la manipolazione deve essere effettuata conformemente all'allegato I.
- VII.17. Il processo di inattivazione di organismi vivi deve essere convalidato. Per i prodotti inattivati con l'aggiunta di un reagente (ad esempio microrganismi nel corso della fabbricazione di un vaccino), il processo deve garantire la completa inattivazione dell'organismo vivo ed evitare eventuali contaminazioni successive da qualsiasi superficie dell'attrezzatura.
- VII.18. Se le attrezzature di cromatografia sono utilizzate nella produzione a campagna e in ambienti multiprodotto, deve essere attuata un'adeguata strategia di controllo (basata su principi di gestione dei rischi) per le matrici, gli alloggiamenti e le relative attrezzature. Il riutilizzo della stessa matrice nelle diverse fasi di lavorazione è sconsigliato. Quando si verifica, tale riutilizzo deve essere corroborato da adeguati dati di convalida. Si devono definire i criteri di accettazione, le condizioni operative, i metodi di rigenerazione, il ciclo di vita e i metodi di sanificazione o sterilizzazione delle colonne cromatografiche.
- VII.19. I requisiti applicabili in caso di utilizzo di attrezzature e materiali irradiati figurano nell'allegato VII.
- VII.20. Il riempimento deve essere effettuato appena possibile dopo la produzione. Prima del riempimento i contenitori di prodotti sfusi devono essere sigillati, adeguatamente etichettati e conservati alle condizioni di temperatura specificate.
- VII.21. Nel caso in cui si verifichi un ritardo tra il riempimento dei contenitori finali e l'etichettatura e il confezionamento degli stessi, devono essere stabilite procedure per la conservazione dei contenitori non etichettati al fine di evitare confusione e garantire condizioni di conservazione soddisfacenti. Si deve prestare particolare attenzione alla conservazione di prodotti termicamente instabili o fotosensibili. Devono essere specificate le temperature di conservazione.
- VII.22. Deve essere attuato un sistema per garantire l'integrità e la chiusura dei contenitori dopo il riempimento qualora i prodotti finali o gli intermedi presentino rischi specifici; devono inoltre essere stabilite procedure per far fronte a eventuali perdite o fuoriuscite. Devono altresì essere predisposte procedure relative alle operazioni di riempimento e confezionamento per mantenere il prodotto entro i pertinenti limiti specificati, ad esempio di tempo e/o temperatura.

VII.23. La manipolazione (compresa la tappatura) di fiale contenenti agenti biologici vivi deve essere effettuata in modo da evitare la contaminazione di altri prodotti o l'uscita di agenti vivi nell'ambiente di lavoro o nell'ambiente esterno. Nell'ambito della gestione di questi rischi si devono prendere in considerazione la vitalità di tali organismi e la loro classificazione biologica.

VII.24. È necessario garantire l'idoneità dei materiali di confezionamento primario in funzione delle caratteristiche del prodotto e delle condizioni di conservazione (ad esempio prodotti che dovrebbero essere conservati a temperature estremamente basse). Qualora si faccia ricorso a temperature di conservazione estremamente basse, occorre verificare la compatibilità delle etichette con tali temperature.

VIII. CONTROLLO DELLA QUALITÀ

VIII.1. Poiché i controlli dei medicinali biologici in genere richiedono l'applicazione di tecniche di analisi biologiche, che solitamente presentano un maggior grado di variabilità rispetto ai metodi fisico-chimici, assumono particolare importanza i controlli in corso di fabbricazione. Le prove in corso di fabbricazione devono essere effettuate in fasi appropriate della produzione per controllare le condizioni che rivestono importanza per la qualità del prodotto finito. In caso di utilizzo di una coltura continua occorre prestare particolare attenzione ai controlli di qualità.

VIII.2. Durante un processo di produzione potrebbe rendersi necessario un monitoraggio continuo dei dati, ad esempio il monitoraggio dei parametri fisici durante la fermentazione.

VIII.3. Può essere necessario conservare campioni di prodotti intermedi in quantità sufficiente e in condizioni di conservazione adeguate per consentire la ripetizione o la conferma del controllo dei lotti.

VIII.4. Se è possibile conservare gli intermedi per lunghi periodi di tempo (giorni, settimane o più a lungo), occorre prendere in considerazione la possibilità di includere nel programma di stabilità continua i lotti di prodotti finiti fabbricati a partire da materiali conservati per i rispettivi periodi massimi di fabbricazione.

VIII.5. Il monitoraggio continuo della stabilità può richiedere la sperimentazione animale. In questi casi, qualora non siano disponibili metodi di prova alternativi e per ridurre l'uso di animali a fini sperimentali, la frequenza delle prove può essere adattata secondo un approccio basato sul rischio. Se il protocollo di stabilità lo giustifica scientificamente, è possibile applicare anche approcci di *bracketing* e *matrixing*.

VIII.6. Per i prodotti cellulari si devono effettuare prove di sterilità su colture di cellule o banche cellulari prive di antibiotici per dimostrare l'assenza di contaminazione batterica e fungina e per essere in grado di individuare, se del caso, gli organismi difficili da coltivare in vitro.

VIII.7. Per i medicinali biologici con un periodo di validità breve (ossia 14 giorni o meno) che richiedono la certificazione dei lotti prima del completamento di tutte le prove di controllo della qualità del prodotto finito (ad esempio prove di sterilità) si deve mettere in atto un'adeguata strategia di controllo che tenga conto delle caratteristiche specifiche del prodotto e del processo di fabbricazione, nonché dei controlli e delle caratteristiche delle materie prime e dei materiali di partenza. È necessaria una descrizione dettagliata della procedura di rilascio, che indichi le responsabilità dei diversi membri del personale coinvolti nella valutazione della produzione e dei dati analitici. Si deve predisporre una valutazione continua dell'efficacia del sistema di garanzia della qualità, compresa la tenuta di registrazioni in modo da consentire una valutazione delle tendenze.

Se le prove sul prodotto finale non sono disponibili a causa del breve periodo di validità del prodotto, si possono prendere in considerazione metodi alternativi per ottenere dati equivalenti che consentano la certificazione iniziale del lotto (ad esempio metodi microbiologici rapidi). La procedura di certificazione e di rilascio del lotto può svolgersi in due o più fasi:

- valutazione (da parte di una persona designata) delle registrazioni della lavorazione del lotto, dei risultati del monitoraggio ambientale (se disponibili), di tutte le deviazioni dalle procedure standard e dei risultati analitici disponibili;

- valutazione delle prove analitiche finali e altre informazioni disponibili per la certificazione finale da parte della persona qualificata. Si deve predisporre una procedura per descrivere le misure da adottare nel caso in cui le prove diano risultati di mancata conformità alle specifiche. Tali eventi devono essere oggetto di esami approfonditi e devono essere documentate le pertinenti azioni correttive e preventive adottate per evitare il ripetersi di tali eventi.

IX. REQUISITI SPECIFICI PER TIPI DI PRODOTTO SELEZIONATI

IX.1. **Allergeni**

Agli allergeni sono applicabili i requisiti supplementari seguenti:

- (a) i materiali di origine devono essere descritti in modo sufficientemente dettagliato per garantire la coerenza del loro approvvigionamento, ad esempio nome comune e scientifico, origine, natura, limiti dei contaminanti, metodo di raccolta. I materiali di origine animale devono provenire da fonti sane. Si devono predisporre adeguati controlli di biosicurezza per le colonie (ad esempio acari, animali) utilizzate per l'estrazione degli allergeni. Gli allergeni devono essere conservati in condizioni definite per ridurre al minimo il deterioramento;
- (b) le fasi del processo di produzione, comprese le fasi di pretrattamento, estrazione, filtrazione, dialisi, concentrazione o crioessiccazione, devono essere descritte dettagliatamente e convalidate;
- (c) devono essere descritti i processi di modifica per la fabbricazione di estratti di allergeni modificati (ad esempio allergoidi ⁽¹⁾, coniugati). Nel processo di fabbricazione devono essere identificati e controllati anche gli intermedi;
- (d) le miscele di estratti allergenici devono essere preparate a partire da singoli estratti di materiali provenienti da un'unica fonte. Ogni singolo estratto deve essere considerato un'unica sostanza attiva.

Per gli allergeni ricombinanti si applicano anche i requisiti supplementari di cui alla sezione IV.4.

IX.2. **Immunosieri di origine animale**

Agli immunosieri di origine animale sono applicabili i requisiti supplementari seguenti:

- (a) occorre prestare particolare attenzione al controllo degli antigeni di origine biologica per garantirne la qualità, l'uniformità e l'assenza di contaminazione da agenti avventizi. La preparazione dei materiali utilizzati per immunizzare gli animali di partenza (ad esempio antigeni, vettori di apteni ⁽¹²⁾, adiuvanti, agenti stabilizzanti) e le condizioni di conservazione di tali materiali immediatamente prima dell'immunizzazione devono essere conformi a procedure documentate;
- (b) i programmi di immunizzazione e di prelievo di sangue a fini di prova (*test bleed*) e di raccolta (*harvest bleed*) devono essere conformi ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- (c) le condizioni di fabbricazione per la preparazione dei frammenti di anticorpo (ad esempio Fab o F(ab')₂) e qualsiasi ulteriore modifica devono essere conformi ai parametri convalidati. Se tali enzimi sono composti da più componenti, occorre garantirne la coerenza.

IX.3. **Vaccini**

Ai vaccini sono applicabili i requisiti supplementari seguenti:

- (a) qualora si impieghino uova, occorre garantire lo stato di salute di tutti i gruppi di origine utilizzati per la produzione delle uova (siano essi sani o esenti da organismi patogeni specifici);
- (b) l'integrità dei contenitori utilizzati per conservare i prodotti intermedi e i tempi di mantenimento (*holding time*) devono essere convalidati;
- (c) la sequenza dell'aggiunta di principi attivi, adiuvanti ed eccipienti durante la formulazione di un prodotto intermedio o finale deve essere conforme alle specifiche;

⁽¹⁾ Allergeni modificati chimicamente per ridurre la reattività IgE.

⁽¹²⁾ Molecola a basso peso molecolare che di per sé non è antigenica se non coniugata con una molecola «vettore».

- (d) qualora la fabbricazione o le prove comportino la manipolazione di organismi con un livello di sicurezza biologica più elevato (ad esempio ceppi di vaccini panzootici), devono essere adottate adeguate misure di confinamento conformemente alle pertinenti prescrizioni nazionali. Le approvazioni pertinenti devono essere disponibili per la verifica.

IX.4. **Prodotti ricombinanti**

Ai prodotti ricombinanti sono applicabili i requisiti supplementari seguenti:

- (a) le condizioni di processo durante la crescita cellulare, l'espressione delle proteine e la purificazione devono essere mantenute entro parametri convalidati per garantire una produzione uniforme con una gamma definita di impurezze. A seconda del tipo di cellula utilizzato nella produzione, possono risultare necessarie misure supplementari per garantire la sicurezza virale. Se il processo di fabbricazione comporta raccolte multiple, il periodo di coltura continua deve rispettare i limiti specificati;
- (b) i processi di purificazione per eliminare elementi indesiderati come proteine delle cellule ospiti, acidi nucleici, carboidrati, virus e altre impurezze devono rispettare limiti convalidati definiti.

IX.5. **Anticorpi monoclonali**

Agli anticorpi monoclonali sono applicabili i requisiti supplementari seguenti:

- (a) gli anticorpi monoclonali possono essere fabbricati a partire da ibridomi o mediante tecnologia del DNA ricombinante. Per garantire la sicurezza e la qualità del prodotto si devono mettere in atto misure di controllo adeguate alle diverse cellule di origine (comprese le cellule feeder, se utilizzate) e ai materiali impiegati per stabilire l'ibridoma/la linea cellulare. Occorre verificare che essi rispettino i limiti approvati. La sicurezza virale è particolarmente importante. Per dimostrare l'idoneità possono essere accettabili i dati provenienti da prodotti generati dalla stessa piattaforma tecnologica di fabbricazione;
- (b) devono essere definiti e monitorati i parametri di produzione e di prodotto al termine di un ciclo di produzione (ad esempio temperatura, pH, densità, ossigeno, vitalità cellulare, ecc.) e per la conclusione anticipata dei cicli di produzione;
- (c) le condizioni di fabbricazione per la preparazione di frammenti di anticorpo (ad esempio Fab, F(ab')₂, scFv) e qualsiasi ulteriore modifica (ad esempio radiomarcatura, coniugazione, legame chimico) devono essere conformi ai parametri convalidati.

IX.6. **Medicinali veterinari derivati da animali geneticamente modificati o sottoposti a editing genomico**

I requisiti supplementari seguenti sono applicabili ai medicinali veterinari derivati da animali geneticamente modificati o sottoposti a editing genomico:

- (a) gli animali utilizzati per la produzione devono essere identificati in modo chiaro e univoco, e si devono predisporre dispositivi di riserva in caso di perdita del marcatore primario;
- (b) deve essere documentata la genealogia a partire dagli animali fondatori fino agli animali da produzione. Poiché la linea geneticamente modificata o sottoposta a editing genomico deriverà da un solo animale fondatore genetico, non si devono miscelare i materiali di diverse linee geneticamente modificate o sottoposte a editing genomico;
- (c) le condizioni di raccolta del prodotto devono essere conformi ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il calendario di raccolta e le condizioni alle quali gli animali possono essere rimossi dalla produzione dipendono dalle procedure approvate e dai limiti di accettazione;
- (d) si deve prestare particolare attenzione alla dimostrazione dell'omogeneità tra i lotti.

IX.7. Medicinali veterinari derivati da piante geneticamente modificate o sottoposte a editing genomico

I requisiti supplementari seguenti sono applicabili ai medicinali veterinari derivati da piante geneticamente modificate o sottoposte a editing genomico:

- (a) possono essere necessarie ulteriori misure specifiche per prevenire la contaminazione delle banche primarie e di lavoro geneticamente modificate o sottoposte a editing genomico da parte di materiali vegetali estranei e dei pertinenti agenti avventizi. Deve essere monitorata la stabilità del gene all'interno dei numeri di generazione definiti;
- (b) le piante devono essere identificate in modo chiaro e univoco, la presenza di caratteristiche vegetali fondamentali, compreso lo stato di salute, su tutta la coltura deve essere verificata a intervalli definiti durante il periodo di coltivazione per garantire l'uniformità della resa tra le colture;
- (c) devono essere definite ove possibile disposizioni di sicurezza per la protezione delle colture al fine di ridurre al minimo l'esposizione alla contaminazione da parte di agenti microbiologici e la contaminazione crociata con piante non correlate. Si devono predisporre misure per evitare la contaminazione del prodotto da parte di materiali come pesticidi e fertilizzanti. Si deve istituire un programma di monitoraggio e si devono documentare tutti i risultati. Eventuali incidenti devono essere esaminati e si deve determinare il loro impatto sul proseguimento della coltura nel programma di produzione;
- (d) occorre definire le condizioni alle quali le piante possono essere rimosse dalla produzione. Devono essere fissati limiti di accettazione per i materiali (ad esempio le proteine ospiti) che possono interferire con il processo di purificazione. Occorre verificare che i risultati rientrino nei limiti approvati;
- (e) devono altresì essere documentate le condizioni ambientali (temperatura, pioggia) che possono incidere sulle caratteristiche qualitative e sulla resa delle proteine ricombinanti dal momento dell'impianto alla coltivazione, fino alla raccolta e allo stoccaggio provvisorio dei materiali raccolti. Nell'elaborazione di tali condizioni si deve tenere conto dei principi contenuti in documenti quali «Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin» ⁽¹³⁾;
- (f) si deve prestare particolare attenzione alla dimostrazione dell'omogeneità tra i lotti.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

ALLEGATO III

REQUISITI SPECIFICI PER DETERMINATI MEDICINALI VETERINARI

Il presente allegato prevede requisiti supplementari e adeguamenti specifici ai requisiti di cui al presente regolamento, che devono essere applicati a determinati tipi di medicinali veterinari.

Salvo indicazione contraria i requisiti contenuti nel presente allegato devono essere applicati in aggiunta a quelli previsti dal regolamento. In caso di conflitto prevalgono i requisiti specifici di cui al presente allegato.

I. MEDICINALI VETERINARI VEGETALI

- I.1. Tenuto conto della loro variabilità, il controllo dei materiali vegetali (sostanze e preparati vegetali) utilizzati nella fabbricazione di medicinali veterinari riveste particolare importanza.
- I.2. I materiali vegetali utilizzati nella fabbricazione di medicinali veterinari devono essere di qualità adeguata. La selezione delle sementi, le condizioni di coltivazione e di raccolta sono aspetti importanti della qualità della sostanza vegetale che possono influenzare l'uniformità del prodotto finito.
- I.3. La tabella 1 illustra l'applicazione delle buone pratiche in relazione alla fabbricazione di medicinali veterinari.

Tabella 1

Attività	Buona pratica agricola e di raccolta	GMP per le sostanze attive utilizzate nella fabbricazione di medicinali veterinari o GMP per medicinali veterinari, a seconda dei casi	GMP per medicinali veterinari
Coltivazione e raccolta o raccolto di piante, alghe, funghi e licheni e raccolta di essudati	Applicabile		
Taglio ed essiccazione di piante, alghe, funghi, licheni ed essudati ⁽¹⁾	Applicabile	Applicabile	
Spremitura di piante e distillazione ⁽²⁾		Applicabile	
Polverizzazione, lavorazione di essudati, estrazione da piante, frazionamento, purificazione, concentrazione o fermentazione di sostanze vegetali		Applicabile	

Attività	Buona pratica agricola e di raccolta	GMP per le sostanze attive utilizzate nella fabbricazione di medicinali veterinari o GMP per medicinali veterinari, a seconda dei casi	GMP per medicinali veterinari
Ulteriore lavorazione in una forma di dosaggio, compreso il confezionamento come medicinale veterinario finito			Applicabile

- (¹) I fabbricanti devono svolgere queste fasi conformemente all'autorizzazione all'immissione in commercio. Per le fasi iniziali che hanno luogo sul campo, secondo la giustificazione fornita nell'autorizzazione all'immissione in commercio, devono essere applicate le norme di buona pratica agricola e di raccolta (GACP) per i materiali di partenza di origine vegetale. La buona pratica di fabbricazione deve essere applicata alle successive fasi di taglio ed essiccazione.
- (²) Per quanto riguarda la spremitura di piante e la distillazione, se è necessario che tali attività siano parte integrante del raccolto per mantenere la qualità del prodotto nel rispetto delle specifiche approvate, è accettabile che esse siano svolte sul campo, a condizione che la coltivazione sia conforme alle GACP. Tale approccio può essere accettato solo in casi eccezionali e a condizione che sia concordato nella pertinente autorizzazione all'immissione in commercio. Per le attività svolte sul campo occorre assicurare una documentazione, un controllo e una convalida adeguati secondo i principi di buona fabbricazione.

I.4. I materiali vegetali utilizzati nella fabbricazione di medicinali veterinari devono soddisfare le condizioni seguenti:

- (a) le specifiche devono essere conformi all'autorizzazione all'immissione in commercio e devono comprendere:
- il nome scientifico binomiale della pianta (genere, specie, sottospecie/varietà e autore (ad esempio Linneo)); se del caso devono essere fornite anche altre informazioni pertinenti, quali il nome della cultivar e il chemotipo;
 - informazioni dettagliate sull'origine della pianta (paese o regione di origine e, se del caso, coltivazione, periodo del raccolto, procedure di raccolta, eventuali pesticidi utilizzati, eventuale contaminazione radioattiva, ecc.);
 - le parti della pianta utilizzate;
 - se si utilizza una pianta essiccata, deve essere specificato il sistema di essiccazione;
 - una descrizione della sostanza vegetale e del suo esame macroscopico e microscopico;
 - adeguate prove di identificazione comprendenti, se del caso, prove di identificazione dei componenti con riconosciute proprietà terapeutiche o dei marcatori. Sono necessarie specifiche prove distintive quando una sostanza vegetale può essere adulterata/sostituita. Dev'essere disponibile un campione di riferimento autentico a fini di identificazione;
 - il tenore di umidità delle sostanze vegetali, che deve essere determinato conformemente alla Farmacopea europea;
 - il dosaggio dei componenti con riconosciute proprietà terapeutiche o, se del caso, dei marcatori;
 - i metodi per determinare un'eventuale contaminazione da pesticidi e i limiti accettati, conformemente ai metodi della Farmacopea europea o, in mancanza di questi, a un metodo convalidato appropriato, salvo giustificato motivo;
 - le prove per determinare la contaminazione fungina e/o microbica, compresi le aflatossine, altre micotossine, infestazioni di organismi nocivi e i limiti accettati, a seconda dei casi;

- le prove per accertare la presenza di metalli tossici e di eventuali contaminanti e adulteranti, a seconda dei casi;
- le prove per accertare la presenza di materiali estranei, a seconda dei casi;
- qualsiasi altra prova supplementare, conformemente alla monografia generale della Farmacopea europea sulle sostanze vegetali o alla monografia specifica sulla sostanza vegetale, a seconda dei casi.

Deve essere specificato qualsiasi trattamento impiegato per ridurre la contaminazione fungina/microbica o altre infestazioni.

Le specifiche devono comprendere dettagli del processo, delle prove e dei limiti di residui, a seconda dei casi;

- (b) i fornitori di materiali vegetali devono rispettare la buona pratica agricola e di raccolta. I fornitori devono essere sottoposti ad audit dal fabbricante del medicinale veterinario vegetale conformemente ai principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità. Tali audit possono essere esternalizzati.
- I.5. Per quanto riguarda le aree di stoccaggio dei materiali vegetali utilizzati nella produzione di medicinali veterinari, devono essere adottate le precauzioni seguenti:
- (a) devono essere attuate misure efficaci per prevenire la diffusione di insetti, altri animali o microrganismi introdotti con la sostanza vegetale, per impedire la fermentazione, la crescita di muffe e la contaminazione crociata. Devono essere utilizzate aree chiuse separate per la quarantena delle sostanze vegetali in entrata e per le sostanze vegetali approvate;
 - (b) le aree di stoccaggio devono essere ben aerate e i contenitori devono essere sistemati in modo da consentire la libera circolazione dell'aria;
 - (c) se necessario devono essere definite e monitorate condizioni specifiche di umidità, temperatura o protezione dalla luce.
- I.6. L'identità e la qualità dei materiali e dei medicinali vegetali devono essere determinate conformemente ai pertinenti orientamenti europei in vigore in materia di qualità e specifiche per i medicinali vegetali, anche quelli tradizionali, o, se del caso, ai requisiti delle pertinenti monografie specifiche della Farmacopea europea.
- I.7. Le istruzioni per la lavorazione devono descrivere le diverse operazioni da effettuare sulla sostanza vegetale, come la pulizia, l'essiccazione, la frantumazione e la cernita, compresi il tempo e le temperature di essiccazione, nonché i metodi utilizzati per controllare la dimensione dei frammenti o delle particelle. Si devono elaborare istruzioni scritte e tenere registri per garantire che ciascun contenitore di sostanza vegetale sia attentamente esaminato, in modo da individuare qualsiasi adulterazione/sostituzione o presenza di sostanze estranee, come pezzi metallici o di vetro, parti o escrementi animali, pietre, sabbia o marciume e segni di decadimento.
- Le istruzioni per la lavorazione devono inoltre descrivere la setacciatura di sicurezza o altri metodi di rimozione dei materiali estranei, nonché le procedure appropriate per la pulizia/selezione del materiale vegetale prima dello stoccaggio della sostanza vegetale approvata o prima dell'inizio della fabbricazione.
- Per la produzione di un preparato vegetale, le istruzioni devono includere informazioni dettagliate sul solvente, il tempo e la temperatura dell'estrazione, informazioni dettagliate sulle fasi di concentrazione e sui metodi utilizzati.
- I.8. Nei casi in cui si generi polvere durante la lavorazione (compreso il campionamento), deve essere preso in considerazione il ricorso all'aspirazione della polvere, oppure l'uso di locali dedicati o di altri mezzi per prevenire la contaminazione crociata e agevolare la pulizia.
- I.9. Le attrezzature e i materiali filtranti utilizzati nel processo di fabbricazione devono essere compatibili con il solvente da estrazione, al fine di evitare qualsiasi rilascio o assorbimento indesiderato della sostanza che potrebbe ripercuotersi sul prodotto.

I.10. Dato che le sostanze ricavate dalle piante medicinali/le sostanze vegetali sono di natura eterogenea, per quanto riguarda il campionamento devono essere attuate le misure seguenti:

- (a) ogni lotto deve essere identificato dalla relativa documentazione;
- (b) è necessario un campione di riferimento del materiale vegetale, in particolare nei casi in cui la sostanza vegetale non è descritta nella Farmacopea europea o in un'altra Farmacopea di uno Stato membro. Se si utilizzano polveri, sono necessari campioni di materiale vegetale non macinato.

I.11. Il personale addetto al controllo della qualità deve disporre di competenze ed esperienza particolari in materia di sostanze, preparati e/o medicinali vegetali per poter effettuare prove di identificazione e riconoscere l'adulterazione, la proliferazione di funghi, le infestazioni, la non uniformità all'interno di una fornitura di materiale grezzo, ecc.

II. MEDICINALI VETERINARI DESTINATI A ESSERE INCORPORATI IN MANGIMI MEDICATI

II.1. Poiché la fabbricazione di premiscele medicate richiede l'uso di grandi quantità di sostanze vegetali che possono attirare insetti e roditori, è particolarmente importante garantire che i locali siano progettati, attrezzati e gestiti in modo da ridurre al minimo il rischio di intrusione di tali animali nel sito. Devono essere istituiti sistemi potenziati di controllo degli organismi nocivi per monitorare e ridurre al minimo l'ingresso di questi organismi e, se del caso, intervenire.

II.2. A causa dell'elevato volume di polvere generato durante la produzione di materiale sfuso per le premiscele, occorre prestare particolare attenzione alla necessità di evitare la contaminazione crociata e agevolare la pulizia, ad esempio mediante l'installazione, ove possibile, di sistemi sigillati di trasporto e di aspirazione della polvere. L'installazione di tali sistemi non elimina tuttavia la necessità di pulire regolarmente le aree di produzione.

II.3. Le parti del processo che possono avere un notevole impatto negativo sulla stabilità dei principi attivi (ad esempio l'uso di vapore nella fabbricazione di pellet) devono essere effettuate in modo uniforme da un lotto all'altro.

II.4. Ove possibile la fabbricazione delle premiscele deve avvenire in aree dedicate che, se possibile, non facciano parte dell'impianto principale di fabbricazione. In alternativa tali aree dedicate devono essere circondate da una zona cuscinetto al fine di ridurre al minimo il rischio di contaminazione di altre aree di fabbricazione.

III. MEDICINALI VETERINARI ECTOPARASSITICIDI

I medicinali veterinari ectoparassitici ad uso esterno per animali possono essere fabbricati e riempiti a campagna in aree specifiche destinate ai pesticidi. In tali aree non devono però essere prodotte altre categorie di medicinali veterinari.

IV. LIQUIDI, CREME E UNGUENTI

Poiché liquidi, creme e unguenti possono essere particolarmente esposti a contaminazioni microbiche o di altro tipo durante la fabbricazione, devono essere prese in considerazione le misure seguenti:

- (a) si raccomanda l'uso di sistemi chiusi per la lavorazione e il trasferimento. Qualora i prodotti o i contenitori puliti aperti siano esposti all'ambiente, devono essere ventilati efficacemente con aria filtrata;
- (b) serbatoi, contenitori, tubazioni e pompe devono essere progettati e installati in modo da agevolare la pulizia. In particolare il numero di bracci morti o siti in cui i residui possono accumularsi e promuovere la proliferazione microbica compresi nelle attrezzature deve corrispondere al minimo;
- (c) l'uso di apparecchiature di vetro deve essere evitato ove possibile. L'acciaio inossidabile di alta qualità è spesso il materiale d'elezione per le parti che entrano in contatto con il prodotto;

- (d) la qualità chimica e microbiologica dell'acqua utilizzata nella produzione deve essere specificata e monitorata. Occorre curare scrupolosamente la manutenzione dei sistemi idrici per evitare il rischio di proliferazione microbica. Dopo l'eventuale sanificazione chimica dei sistemi idrici deve essere applicata una procedura di lavaggio convalidata per garantire l'effettiva rimozione dell'agente sanificante;
- (e) i materiali che possono spargere fibre o altri contaminanti, come il cartone o i pallet in legno, non devono entrare nelle aree in cui i prodotti o i contenitori puliti risultano esposti;
- (f) durante il riempimento deve essere mantenuta l'omogeneità delle miscele o delle sospensioni. Occorre prestare particolare attenzione all'inizio di un processo di riempimento, dopo eventuali interruzioni e alla fine del processo, per assicurarsi che sia mantenuta l'omogeneità;
- (g) quando il prodotto finito non è confezionato immediatamente, le condizioni e il periodo massimo di conservazione devono essere specificati e rispettati.

V. GAS MEDICINALI

V.1. Ambito di applicazione

La presente sezione stabilisce requisiti supplementari applicabili alla fabbricazione di medicinali veterinari contenenti gas medicinali. Ai fini della presente sezione il termine «gas» comprende qualsiasi sostanza che è completamente gassosa a 1,013 bar e +20 °C o avente una pressione di vapore superiore a 3 bar a +50 °C.

Nel caso eccezionale della fabbricazione continua, in cui non è possibile uno stoccaggio intermedio del gas tra la fabbricazione della sostanza attiva e la fabbricazione del medicinale, l'intero processo (dai materiali di partenza della sostanza attiva al medicinale finito) rientra nell'ambito di applicazione del presente regolamento.

V.2. Personale

Il personale deve ricevere una formazione specifica sugli specifici rischi posti da tali prodotti; i programmi di formazione devono essere destinati tra l'altro ai conducenti di camion cisterna e ai membri del personale subappaltato che possono influire sulla qualità dei gas medicinali (come il personale incaricato della manutenzione di bombole ⁽¹⁾ o valvole).

V.3. Locali

V.3.1. Le bombole e i recipienti criogenici mobili ⁽²⁾ devono essere controllati, preparati, riempiti e conservati in aree separate dai gas non medicinali, e non deve esservi scambio di bombole/recipienti criogenici mobili fra tali aree. È però accettabile controllare, preparare, riempire e conservare altri gas nelle stesse aree, a condizione che tali operazioni siano effettuate secondo la buona pratica di fabbricazione.

V.3.2. I locali devono essere progettati in modo da prevedere aree separate e contrassegnate per i diversi gas, nonché una chiara identificazione e separazione di bombole/recipienti criogenici mobili nelle varie fasi della lavorazione (ad esempio «in attesa di controllo», «in attesa di riempimento», «quarantena», «certificato», «respinto», «consegne preparate»). Il metodo utilizzato per raggiungere questi diversi livelli di separazione dipenderà dalla natura, dalla portata e dalla complessità dell'operazione nel suo complesso. È possibile contrassegnare il pavimento e ricorrere a divisori, barriere, cartelli, etichette o altri mezzi adeguati.

V.3.3. Le bombole/i recipienti criogenici domiciliari ⁽³⁾ (vuote/i dopo la cernita o la manutenzione o riempite/i) devono essere conservate/i in luogo coperto e protette/i da condizioni meteorologiche avverse. Le bombole/i recipienti criogenici mobili riempite/i devono essere conservate/i in modo da garantire che siano consegnate/i in condizioni di pulizia compatibili con l'ambiente in cui saranno utilizzate/i.

⁽¹⁾ Ai fini della presente sezione per «bombola» si intende un contenitore, solitamente di forma cilindrica, adatto a gas compressi, liquefatti o disciolti, munito di un dispositivo per regolare il deflusso spontaneo di gas alla pressione atmosferica e alla temperatura ambiente.

⁽²⁾ Ai fini della presente sezione per «recipiente criogenico mobile» si intende un contenitore mobile isolato termicamente, progettato per mantenere il contenuto allo stato liquido. Il termine non comprende le cisterne.

⁽³⁾ Ai fini della presente sezione per «recipiente criogenico domiciliare» si intende un recipiente criogenico mobile progettato per contenere ossigeno liquido ed erogare ossigeno gassoso presso il domicilio del paziente.

V.3.4. Devono essere rispettate le condizioni specifiche di conservazione richieste dall'autorizzazione all'immissione in commercio (ad esempio per le miscele di gas in cui la separazione tra fasi si verifica al momento del congelamento).

V.4. **Attrezzature**

V.4.1. Le attrezzature devono essere progettate in modo da garantire che ogni singolo gas sia inserito nel contenitore idoneo ⁽⁴⁾. Di norma non devono esistere interconnessioni tra le tubazioni di adduzione di gas diversi. Se sono necessarie interconnessioni (ad esempio per le attrezzature di riempimento di miscele), nell'ambito del processo di qualifica ci si deve assicurare che non vi sia alcun rischio di contaminazione crociata tra i diversi gas. Inoltre i collettori ⁽⁵⁾ devono essere dotati di connessioni specifiche. L'uso di connessioni conformi a norme diverse nello stesso sito di riempimento deve essere oggetto di rigorosi controlli, così come l'uso di adattatori che potrebbero risultare necessari per oltrepassare gli specifici sistemi di raccordi di riempimento.

V.4.2. Serbatoi ⁽⁶⁾ e cisterne ⁽⁷⁾ devono essere adibiti a una qualità unica e definita di gas. I gas medicinali possono tuttavia essere conservati o trasportati negli stessi serbatoi/contenitori per lo stoccaggio intermedio/nelle stesse cisterne del gas non medicinale, a condizione che la qualità di quest'ultimo sia almeno uguale a quella del gas medicinale, che siano rispettate le norme della buona pratica di fabbricazione e che l'approccio sia giustificato conformemente ai principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità.

V.4.3. Un sistema comune che fornisca gas ai collettori di gas medicinali e non medicinali è accettabile soltanto se esiste un metodo convalidato per impedire il flusso di ritorno dalla linea del gas non medicinale alla linea del gas medicinale.

V.4.4. I collettori di riempimento devono essere adibiti a un singolo gas medicinale o a una determinata miscela di gas medicinali. In casi eccezionali il riempimento di gas utilizzati per scopi non medicinali attraverso collettori utilizzati per gas medicinali può essere accettabile se debitamente giustificato ed effettuato sotto controllo. In questi casi la qualità del gas non medicinale dev'essere almeno uguale alla qualità richiesta del gas medicinale e devono essere rispettate le norme della buona pratica di fabbricazione. In questi casi inoltre il riempimento deve essere effettuato a campagna.

V.4.5. Le operazioni di riparazione e manutenzione (compresi la pulizia e lo spurgo ⁽⁸⁾) delle attrezzature non devono incidere negativamente sulla qualità dei gas medicinali. In particolare le procedure devono descrivere le misure da adottare dopo operazioni di riparazione e manutenzione che comportano violazioni dell'integrità del sistema. In particolare deve essere dimostrato che le attrezzature sono esenti da qualsiasi contaminazione che possa incidere negativamente sulla qualità del prodotto finito prima che sia rilasciato per l'uso. Le relative registrazioni devono essere conservate.

V.4.6. Una procedura deve descrivere le misure da adottare quando una cisterna ritorna a far parte del servizio del gas medicinale (dopo aver trasportato gas non medicinali alle condizioni di cui alla sezione V.4.2 o dopo un intervento di manutenzione), che devono comprendere adeguate prove analitiche.

V.5. **Documentazione**

V.5.1. I dati contenuti nelle registrazioni relative a ciascun lotto di gas medicinali devono garantire che ciascun contenitore riempito sia tracciabile in relazione ad aspetti significativi delle pertinenti operazioni di riempimento. A seconda dei casi devono essere inseriti i dati seguenti:

- il nome del prodotto;
- il numero del lotto;

⁽⁴⁾ Ai fini della presente sezione per «contenitore» si intende un recipiente criogenico (serbatoio, cisterna o altro tipo di recipiente criogenico mobile), una bombola, un pacco di bombole o qualsiasi altra confezione a contatto diretto con il gas.

⁽⁵⁾ Ai fini della presente sezione per «collettore» si intende l'attrezzatura o l'apparecchiatura progettata per consentire lo svuotamento o il riempimento simultaneo di uno o più contenitori per gas.

⁽⁶⁾ Ai fini della presente sezione per «serbatoio» si intende un contenitore statico isolato termicamente, destinato alla conservazione di un gas liquefatto o criogenico. Un serbatoio può essere definito anche «recipiente criogenico fisso».

⁽⁷⁾ Ai fini della presente sezione per «cisterna» si intende un contenitore isolato termicamente fissato su un veicolo per il trasporto di un gas liquefatto o criogenico.

⁽⁸⁾ Ai fini della presente sezione per «spurgo» si intende la rimozione del gas residuo da un contenitore/sistema, dapprima mediante pressurizzazione e successivamente con lo sfiato del gas utilizzato per lo spurgo fino a 1,013 bar.

- la data e l'orario dell'operazione di riempimento;
- l'identificazione della persona o delle persone che effettuano ciascuna fase significativa (ad esempio *line clearance* (pulizia della linea), ricevimento, preparazione prima del riempimento, riempimento, ecc.);
- il/i riferimento/i del/dei lotto/i per il/i gas utilizzato/i per l'operazione di riempimento, compreso lo stato;
- le attrezzature utilizzate (ad esempio collettore di riempimento);
- la quantità di bombole/recipienti criogenici mobili prima del riempimento, compresi i singoli riferimenti di identificazione e la capacità idrica;
- le operazioni di preriempimento effettuate;
- i parametri fondamentali necessari per garantire il corretto riempimento in condizioni standard;
- i risultati degli opportuni controlli volti a garantire che le bombole/i recipienti criogenici mobili siano state/i riempite/i;
- un campione dell'etichetta del lotto;
- la specifica del prodotto finito e i risultati delle prove di controllo della qualità (compreso il riferimento allo stato di taratura delle attrezzature di prova);
- la quantità di bombole/recipienti criogenici mobili respinte/i, con i singoli riferimenti di identificazione e i motivi del rigetto;
- informazioni dettagliate su eventuali problemi o eventi inconsueti e l'autorizzazione firmata per eventuali deviazioni dalle istruzioni di riempimento;
- dichiarazione di certificazione da parte della persona qualificata, datata e firmata.

V.5.2. Per ogni lotto di gas destinato a essere consegnato in serbatoi nelle strutture sanitarie devono essere conservate le relative registrazioni, comprendenti a seconda dei casi gli elementi seguenti:

- il nome del prodotto;
- il numero del lotto;
- il riferimento di identificazione del serbatoio;
- la data e l'orario dell'operazione di riempimento;
- l'identificazione della/e persona/e che effettua/effettuano il riempimento del serbatoio (cisterna);
- il riferimento alla cisterna (al serbatoio) che effettua il rifornimento, o un riferimento al gas sorgente, se del caso;
- i dettagli pertinenti relativi all'operazione di riempimento;
- la specifica del prodotto finito e i risultati delle prove di controllo della qualità (compreso il riferimento allo stato di taratura delle attrezzature di prova);
- informazioni dettagliate su eventuali problemi o eventi inconsueti e l'autorizzazione firmata per eventuali deviazioni dalle istruzioni di riempimento;
- dichiarazione di certificazione da parte della persona qualificata, datata e firmata.

V.6. Produzione

V.6.1. I trasferimenti e le consegne di gas criogenico e liquefatto ⁽⁹⁾ devono essere effettuati conformemente ai requisiti seguenti:

- a) il trasferimento di gas criogenici o liquefatti dallo stoccaggio primario, compresi i controlli prima del trasferimento, deve svolgersi in conformità di procedure convalidate intese ad evitare la possibilità di contaminazione. Le linee di trasferimento devono essere dotate di valvole di non ritorno ⁽¹⁰⁾ o di alternative idonee. Le connessioni flessibili, i manicotti di accoppiamento e i connettori devono essere lavati con il gas pertinente prima dell'uso;
- b) i manicotti di trasferimento utilizzati per il riempimento di serbatoi e cisterne devono essere muniti di connessioni specifiche per il prodotto. L'uso di adattatori che consentono la connessione di serbatoi e cisterne non adibiti agli stessi gas deve essere adeguatamente controllato;
- c) le consegne di gas possono essere aggiunte a serbatoi contenenti la stessa qualità definita di gas, a condizione che si sottoponga a prova un campione per accertare che la qualità del gas consegnato sia accettabile. Tale campione può essere prelevato dal gas da consegnare o dal serbatoio ricevente dopo la consegna;
- d) il riempimento dei serbatoi detenuti dai clienti nei propri locali deve essere effettuato conformemente alla sezione V.7.3.

V.6.2. Il riempimento e l'etichettatura delle bombole e dei recipienti criogenici mobili devono essere effettuati conformemente ai requisiti seguenti:

- a) prima di riempire bombole e recipienti criogenici mobili, il/i lotto/i di gas deve/devono essere determinato/i, controllato/i secondo le specifiche e approvato/i per il riempimento;
- b) nel caso di processi continui devono essere effettuati adeguati controlli in corso di fabbricazione per garantire che il gas sia conforme alle specifiche;
- c) le bombole, i recipienti criogenici mobili e le valvole devono essere conformi alle opportune specifiche tecniche e ai pertinenti requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Essi devono essere adibiti a un singolo gas medicinale o a una determinata miscela di gas medicinali. Le bombole devono essere differenziate con un codice colore secondo le norme pertinenti; esse devono preferibilmente essere munite di valvole di ritenuta della pressione minima ⁽¹¹⁾ con meccanismo di non ritorno al fine di garantire un'adeguata protezione contro la contaminazione;
- d) le bombole, i recipienti criogenici mobili e le valvole devono essere controllati anteriormente al primo utilizzo in produzione e sottoposti a manutenzione adeguata. Se si utilizzano dispositivi medici recanti la marcatura CE, la manutenzione deve essere conforme alle istruzioni del fabbricante;
- e) i controlli e le operazioni di manutenzione non devono pregiudicare la qualità e la sicurezza del medicinale. L'acqua utilizzata per le prove di pressione idrostatica effettuate sulle bombole deve essere almeno di qualità potabile;
- f) nell'ambito delle operazioni di controllo e manutenzione, le bombole devono essere sottoposte a un'ispezione visiva interna prima del montaggio della valvola, per assicurarsi che non siano contaminate da acqua o altri contaminanti. Ciò è necessario in particolare quando le bombole sono nuove e inizialmente messe in servizio con gas medicinali, a seguito di una prova di pressione idrostatica regolamentare o di una prova equivalente in cui si rimuove la valvola, oppure quando si sostituisce la valvola;

⁽⁹⁾ Ai fini della presente sezione per «gas liquefatto» si intende un gas che, al momento del confezionamento per il trasporto, è parzialmente liquido (o solido) a una temperatura superiore a -50 °C.

⁽¹⁰⁾ Ai fini della presente sezione per «valvola di non ritorno» si intende una valvola che consente il flusso in una sola direzione.

⁽¹¹⁾ Ai fini della presente sezione per «valvola di ritenuta della pressione minima» si intende la valvola di una bombola che mantiene una pressione positiva superiore alla pressione atmosferica in una bombola di gas dopo l'uso, al fine di prevenire la contaminazione interna della bombola.

- g) dopo l'installazione la valvola deve essere tenuta chiusa in modo da impedire l'ingresso di qualsiasi contaminante nella bombola. In caso di dubbi in merito alle condizioni interne della bombola, si deve rimuovere la valvola e ispezionare l'interno della bombola per assicurarsi che non sia stata contaminata;
- h) le operazioni di manutenzione e riparazione di bombole, recipienti criogenici mobili e valvole sono di responsabilità del fabbricante del medicinale. In caso di subappalto tali operazioni devono essere eseguite soltanto da subappaltatori approvati; devono essere stipulati contratti comprendenti le specifiche tecniche. I subappaltatori devono essere sottoposti ad audit per garantire il mantenimento di standard adeguati;
- i) deve essere istituito un sistema per garantire la tracciabilità delle bombole, dei recipienti criogenici mobili e delle valvole;
- j) i controlli da effettuare prima del riempimento comprendono gli elementi seguenti:

- per le bombole deve essere effettuato un controllo secondo una procedura definita per accertare l'esistenza di una pressione residua positiva in ciascuna bombola.

Se la bombola è munita di una valvola di ritenuta della pressione minima e nulla indica l'esistenza di una pressione residua positiva, deve essere verificato il corretto funzionamento della valvola. Se la valvola risulta non correttamente funzionante, la bombola deve essere inviata alla manutenzione.

Se la bombola non è munita di una valvola di ritenuta della pressione minima e non vi è alcuna pressione residua positiva, la bombola deve essere accantonata in attesa di misure supplementari per assicurarsi che non sia contaminata da acqua o altri contaminanti; si possono prendere in considerazione misure supplementari quali l'ispezione visiva interna seguita dalla pulizia effettuata con un metodo convalidato;

- un controllo volto a garantire che tutte le etichette dei lotti precedenti sono state rimosse;
 - un controllo per verificare che eventuali etichette danneggiate del prodotto sono state rimosse e sostituite;
 - un'ispezione visiva esterna di ogni bombola, recipiente criogenico mobile e valvola per individuare eventuali ammaccature, bruciature, detriti o altri danni, nonché tracce di olio o di grassi; se necessario deve essere effettuata la pulizia;
 - un controllo dei raccordi di uscita di ogni bombola o recipiente criogenico mobile per determinare che si tratti del tipo appropriato per lo specifico gas in questione;
 - un controllo della data della prova successiva da eseguire sulla valvola (nel caso di valvole che devono essere sottoposte a prova periodica);
 - un controllo delle bombole o dei recipienti criogenici mobili per accertare che tutte le prove prescritte dalla normativa nazionale o internazionale (ad esempio la prova di pressione idrostatica o una prova equivalente per le bombole) sono state effettuate e sono ancora valide;
 - un controllo per determinare che ogni bombola è differenziata con un codice colore, come specificato nell'autorizzazione all'immissione in commercio (codifica cromatica prevista dalle pertinenti norme nazionali/internazionali);
- k) le bombole che sono state restituite per un ulteriore riempimento devono essere preparate con cura al fine di ridurre al minimo i rischi di contaminazione, in linea con le procedure definite nell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tali procedure, che devono comprendere operazioni di evacuazione ⁽¹²⁾ e/o di spurgo, devono essere convalidate ⁽¹³⁾;
 - l) i recipienti criogenici mobili che sono stati restituiti per un ulteriore riempimento devono essere preparati con cura al fine di ridurre al minimo i rischi di contaminazione, in linea con le procedure definite nell'autorizzazione all'immissione in commercio. In particolare i recipienti mobili senza pressione residua devono essere preparati utilizzando un metodo convalidato;

⁽¹²⁾ Ai fini della presente sezione per «evacuazione» si intende la rimozione di un gas residuo da un contenitore/sistema a una pressione inferiore a 1,013 bar mediante un sistema a vuoto.

⁽¹³⁾ Per i gas compressi si dovrebbe ottenere un'impurezza teorica massima di 500 ppm v/v per una pressione di riempimento di 200 bar a 15 °C (ed equivalente per le altre pressioni di riempimento).

- m) devono essere effettuati opportuni controlli per garantire che ogni bombola/recipiente criogenico mobile sia stata/o riempita/o correttamente;
- n) prima di apporre il sigillo antimanomissione, ogni bombola riempita deve essere sottoposta a prova per individuare le perdite con un metodo appropriato. Il metodo di prova non deve introdurre contaminanti all'uscita della valvola; se del caso la prova deve essere eseguita dopo il prelievo di un campione di qualità;
- o) Dopo il riempimento le valvole delle bombole devono essere munite di copertura per proteggere i punti di uscita dalla contaminazione. Le bombole e i recipienti criogenici mobili devono essere muniti di sigilli antimanomissione;
- p) si deve etichettare ogni bombola o recipiente criogenico mobile. Il numero del lotto e la data di scadenza possono essere apposti su un'etichetta distinta;
- q) nel caso di gas medicinali prodotti miscelando due o più gas diversi (in linea prima del riempimento o direttamente nelle bombole), il processo di miscelazione deve essere convalidato per garantire che i gas siano adeguatamente miscelati in ogni bombola e che la miscela sia omogenea.

V.7. Controllo di qualità

V.7.1. Per le bombole il piano di campionamento e l'analisi da effettuare devono soddisfare i requisiti seguenti, salvo diversa indicazione nell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- (a) nel caso di bombole riempite con un unico gas medicinale attraverso un collettore multi-bombola, il gas proveniente da almeno una bombola per ciascun ciclo di riempimento del collettore deve essere sottoposto a prova per verificarne l'identità e il dosaggio ogni volta che sul collettore si cambiano le bombole;
- (b) nel caso di bombole riempite con un unico gas medicinale mediante operazioni di riempimento singole, il gas proveniente da almeno una bombola per ciascun ciclo ininterrotto di riempimento deve essere sottoposto a prova per verificarne l'identità e il dosaggio. Un esempio di ciclo ininterrotto di riempimento è un turno di produzione nel quale opera lo stesso personale, utilizzando le stesse attrezzature e attingendo allo stesso lotto di gas;
- (c) nel caso di un gas medicinale prodotto per miscelazione di due o più gas in una bombola dello stesso collettore, il gas proveniente da ogni bombola deve essere sottoposto a prova per verificare l'identità e il dosaggio di ciascun gas componente. Per gli eventuali eccipienti la prova di identità può essere eseguita su una bombola per ciascun ciclo di riempimento del collettore (o per ciascun ciclo ininterrotto di riempimento nel caso di bombole riempite mediante operazioni di riempimento singole). È accettabile sottoporre a prova un numero inferiore di bombole in caso di sistemi di riempimento automatizzato convalidati;
- (d) per i gas premiscelati si devono seguire gli stessi principi dei singoli gas quando si effettua una prova continua in linea della miscela da utilizzare per il riempimento. Per i gas premiscelati si deve seguire lo stesso principio dei gas medicinali prodotti miscelando i gas nelle bombole quando non vi sono prove continue in linea della miscela da utilizzare per il riempimento.

Salvo giustificato motivo deve essere effettuata una prova del tenore di umidità.

V.7.2. Le prove finali su recipienti criogenici mobili comprendono una prova per verificare l'identità e il dosaggio su ciascun recipiente, salvo diversa indicazione contenuta nell'autorizzazione all'immissione in commercio. Le prove per lotti sono accettabili solo se è stato dimostrato che sono state mantenute le caratteristiche critiche del gas rimasto in ciascun recipiente prima dell'ulteriore riempimento.

V.7.3. I recipienti criogenici detenuti dai clienti (serbatoi in strutture sanitarie o recipienti criogenici domiciliari) riempiti in loco da cisterne dedicate non devono necessariamente essere sottoposti a campionamento dopo il riempimento, a condizione che la consegna sia accompagnata da un certificato di analisi del contenuto della cisterna. Si deve però dimostrare che la specifica del gas presente nei recipienti è mantenuta durante i riempimenti successivi.

V.7.4. Salvo diversa indicazione non si richiedono campioni di riferimento né controcampioni. Non si richiedono studi di stabilità continua qualora gli studi di stabilità iniziale siano stati sostituiti da dati bibliografici ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Principi informativi CPMP/QWP/1719/00.

VI. PREPARATI IN FORMA DI AEROSOL DOSATI PRESSURIZZATI PER INALAZIONE**VI.1. Disposizioni generali**

- VI.1.1. La fabbricazione di medicinali veterinari in forma di aerosol dosati pressurizzati per inalazione con valvola dosatrice deve avvenire in condizioni tali da ridurre al minimo la contaminazione microbica e da particolato.
- VI.1.2. Rivestono particolare importanza la garanzia della qualità dei componenti della valvola e, nel caso delle sospensioni, dell'omogeneità.

VI.2. Locali e attrezzature

- VI.2.1. La fabbricazione e il riempimento devono essere eseguiti per quanto possibile in un sistema chiuso.
- VI.2.2. Qualora i prodotti o i componenti allo stato puro siano esposti, l'area deve essere alimentata con aria filtrata, soddisfare i requisiti di un ambiente almeno pari alla classe D ed essere accessibile attraverso camere di equilibrio.

VI.3. Produzione e controllo della qualità

- VI.3.1. Le specifiche, il campionamento e le prove per le valvole dosatrici devono essere adeguati alla loro complessità.
- VI.3.2. Il fabbricante della valvola deve essere sottoposto ad audit per quanto riguarda la conformità ai requisiti di qualità.
- VI.3.3. Tutti i fluidi (ad esempio propellenti liquidi o gassosi) devono essere filtrati per rimuovere le particelle di dimensioni maggiori a 0,2 micron. È auspicabile, ove possibile, una filtrazione supplementare immediatamente prima del riempimento.
- VI.3.4. I contenitori e le valvole devono essere puliti con un procedimento convalidato e adeguato all'impiego del prodotto per garantire l'assenza di qualsiasi contaminante, come le sostanze necessarie alla lavorazione (ad esempio lubrificanti), o di contaminanti microbiologici indesiderati. Dopo la pulizia le valvole devono essere conservate in contenitori puliti e chiusi e devono essere prese le opportune precauzioni per non contaminarle durante le manipolazioni successive, ad esempio il prelievo di campioni. I contenitori devono giungere alla linea di riempimento già puliti o devono essere puliti in linea immediatamente prima del riempimento.
- VI.3.5. Devono essere adottate le precauzioni necessarie per garantire l'omogeneità delle sospensioni nel punto di riempimento durante l'intero processo di riempimento.
- VI.3.6. Se si applica un processo di riempimento a doppio caricamento, è necessario garantire che entrambe le cariche abbiano il giusto peso per realizzare una composizione corretta. A tal fine si raccomanda un controllo del peso al 100 % in ogni fase.
- VI.3.7. Controlli eseguiti dopo il riempimento devono garantire l'assenza di perdite indesiderate. Ogni prova di tenuta deve essere eseguita in modo da evitare contaminazione microbica oppure un'umidità residua.
-

ALLEGATO IV
SISTEMI INFORMATIZZATI

I. AMBITO DI APPLICAZIONE

I requisiti di cui al presente allegato devono essere applicati ai sistemi informatizzati utilizzati per la fabbricazione di medicinali veterinari, nella misura in cui tale utilizzo rientra nel campo di applicazione delle buone pratiche di fabbricazione. L'uso di sistemi informatici nei siti di fabbricazione per scopi non connessi al sistema di qualità farmaceutica (ad esempio questioni relative al personale, questioni commerciali, ecc.) non è soggetto ai requisiti del presente allegato.

II. REQUISITI GENERALI

- II.1. L'infrastruttura informatica ⁽¹⁾ utilizzata nella fabbricazione di medicinali veterinari deve essere qualificata. Anche eventuali applicazioni software correlate devono essere convalidate. La portata della convalida deve basarsi su principi di gestione dei rischi, tenendo conto della necessità di garantire la qualità del prodotto e l'integrità dei dati.
- II.2. L'esternalizzazione dei compiti/delle operazioni relative/i all'installazione, alla configurazione, alla convalida, alla manutenzione, alla modifica di un sistema informatizzato o di qualsiasi altro servizio correlato o a fini di trattamento dei dati deve essere effettuata mediante un contratto scritto che definisce chiaramente le responsabilità di ciascuna parte.
- II.3. L'idoneità dell'appaltatore (se del caso anche mediante audit) deve essere valutata applicando i principi di gestione dei rischi.
- II.4. La documentazione fornita con i prodotti disponibili in commercio deve essere verificata dal fabbricante per accertare che i requisiti dell'utilizzatore siano soddisfatti.
- II.5. I fornitori di un software appositamente sviluppato/adattato per essere utilizzato nel processo di fabbricazione devono essere qualificati. Se necessario e su richiesta degli ispettori, il fabbricante di medicinali veterinari deve essere in grado di produrre informazioni provenienti dal sistema di qualità dei fornitori o degli sviluppatori di tale software specifico. Gli accordi contrattuali tra i fornitori di software e il fabbricante di medicinali veterinari devono contenere disposizioni idonee a questo scopo.

III. FASE DI SVILUPPO

- III.1. Il fabbricante deve adottare tutte le misure ragionevoli per garantire che il sistema sia idoneo a garantire la qualità del prodotto, l'uniformità del processo di fabbricazione e la conformità agli obiettivi del sistema di qualità farmaceutica.
- III.2. Le specifiche relative ai requisiti degli utilizzatori devono descrivere le funzioni richieste del sistema informatizzato e devono basarsi su principi di valutazione dei rischi. Le specifiche relative ai requisiti dell'utilizzatore devono essere tracciabili durante l'intero ciclo di vita del sistema informatizzato.
- III.3. Norme, protocolli, criteri di accettazione, procedure e registrazioni devono essere giustificati sulla base di una valutazione dei rischi.
- III.4. La documentazione e le relazioni di convalida devono riguardare le fasi pertinenti dell'intero ciclo di vita. La documentazione di convalida deve includere le registrazioni relative al controllo delle modifiche (se del caso) e le relazioni sulle eventuali deviazioni osservate durante il processo di convalida.
- III.5. Deve essere predisposta una procedura per la convalida di sistemi informatizzati su misura o personalizzati che garantisce la valutazione formale e la comunicazione dei parametri di qualità e prestazione per tutte le fasi del ciclo di vita del sistema.

⁽¹⁾ Ai fini del presente allegato per «infrastruttura informatica» si intendono l'hardware e il software necessari al funzionamento del sistema (ad esempio software per reti e sistemi operativi).

- III.6. L'idoneità delle procedure e degli scenari di prova deve essere dimostrata. I limiti dei parametri del sistema (di processo), i limiti dei dati e la gestione degli errori devono essere presi in debita considerazione. Quando si utilizzano strumenti di prova automatizzati deve essere richiesta una valutazione della loro adeguatezza, anche per quanto riguarda l'ambiente in cui si effettua la prova.
- III.7. Quando si trasferiscono i dati in un altro formato o sistema di dati si deve verificare che il processo di migrazione non abbia alterato i dati (in termini di valore o significato).
- IV. FASE OPERATIVA
- IV.1. Deve essere tenuto un elenco aggiornato di tutti i sistemi pertinenti e della loro funzionalità (inventario). Nel caso di sistemi critici, la descrizione del sistema deve specificare le disposizioni fisiche e logiche, i flussi di dati e le interfacce con altri sistemi o processi, eventuali prerequisiti hardware e software e le misure di sicurezza.
- IV.2. I sistemi informatizzati che scambiano dati per via elettronica con altri sistemi devono comprendere adeguati controlli integrati per l'inserimento e il trattamento corretti e sicuri dei dati.
- IV.3. Per i dati critici inseriti manualmente deve essere effettuato un ulteriore controllo dell'accuratezza dei dati, che può essere svolto da un secondo operatore o mediante mezzi elettronici convalidati. La criticità e le potenziali conseguenze di dati inseriti in modo errato o erroneo devono essere affrontate in base ai principi di gestione dei rischi.
- IV.4. I dati devono essere protetti da eventuali danni tramite mezzi sia fisici che elettronici. Si devono garantire la leggibilità e l'accuratezza dei dati memorizzati, nonché la loro accessibilità per tutto il periodo di conservazione.
- IV.5. Devono essere effettuati backup periodici di tutti i dati pertinenti. L'integrità e l'accuratezza dei dati di backup e la capacità di ripristinare i dati devono essere verificate durante la convalida e monitorate periodicamente.
- IV.6. La possibilità di stampare i dati memorizzati elettronicamente deve essere garantita. Le registrazioni a sostegno del rilascio dei lotti devono poter essere stampate, e tali stampe devono indicare se i dati sono stati modificati dopo l'inserimento iniziale.
- IV.7. In base a una valutazione dei rischi potrebbe essere opportuno integrare nel sistema la creazione di un registro di tutte le modifiche pertinenti per dimostrare la conformità alla buona pratica di fabbricazione e segnalare le cancellazioni (una «pista di controllo» generata dal sistema). In caso di modifica o cancellazione di dati rilevanti, il motivo deve essere documentato. Le piste di controllo devono essere disponibili, convertibili in una forma generalmente comprensibile ed essere periodicamente verificate.
- IV.8. Le modifiche a un sistema informatizzato, comprese le configurazioni di sistema, devono essere effettuate soltanto in modo controllato secondo una procedura definita.
- IV.9. I sistemi informatizzati devono essere valutati periodicamente per confermarne lo stato di validità e la conformità ai requisiti di cui al presente allegato. Tali valutazioni comprendono, se del caso, la gamma di funzionalità, le registrazioni delle deviazioni, gli incidenti, i problemi, la cronologia degli aggiornamenti, le prestazioni, l'affidabilità, la sicurezza e le relazioni sullo stato di convalida.
- IV.10. Devono essere predisposti controlli fisici o logici per limitare l'accesso ai sistemi informatizzati e all'area di memorizzazione dei dati alle sole persone autorizzate. Per impedire l'accesso non autorizzato al sistema devono essere applicati metodi adeguati, commisurati alla criticità del sistema informatizzato.
- IV.11. La creazione, la modifica o la revoca delle autorizzazioni di accesso devono essere registrate.
- IV.12. Si deve registrare l'identità degli operatori che creano, modificano, confermano o cancellano i dati, comprese la data e l'ora in cui si svolgono le operazioni.

- IV.13. Devono essere segnalati e valutati tutti gli incidenti, non solo i guasti di sistema e gli errori nei dati. La causa di fondo di un incidente critico deve essere individuata e costituire la base per adottare le opportune azioni correttive e preventive.
- IV.14. Le registrazioni elettroniche possono essere firmate elettronicamente. Le firme elettroniche devono essere collegate in modo permanente alle rispettive registrazioni e includere l'ora e la data in cui sono state generate.
- IV.15. Quando un sistema informatizzato è utilizzato per registrare una certificazione, tale sistema deve essere progettato/controllato in modo da garantire che solo la persona qualificata possa certificare i lotti.
- IV.16. La continuità delle operazioni effettuate dai sistemi informatizzati sulle quali si basano i processi critici deve essere garantita in caso di guasto di sistema (ad esempio mediante un manuale o un sistema alternativo). Il tempo necessario per attivare le soluzioni alternative deve essere commisurato ai rischi. Le soluzioni adottate devono essere documentate e sottoposte a prova.
- IV.17. È possibile archiviare i dati, che devono essere controllati per verificarne l'accessibilità, la leggibilità e l'integrità. Qualora sia necessario apportare modifiche pertinenti al sistema (ad esempio alle attrezzature o ai programmi informatici), la capacità di recuperare i dati deve essere garantita e sottoposta a prova.
-

ALLEGATO V

QUALIFICA E CONVALIDA**I. AMBITO DI APPLICAZIONE**

I requisiti di cui al presente allegato devono essere applicati alla qualifica delle attrezzature, degli impianti, delle utenze e dei sistemi impiegati per la fabbricazione di medicinali veterinari e la convalida del processo di fabbricazione. I sistemi informatizzati impiegati per la fabbricazione di medicinali veterinari devono essere convalidati conformemente ai requisiti di cui all'allegato IV.

II. REQUISITI GENERALI

II.1. Le decisioni sull'ambito di applicazione e sulla portata della qualifica/convalida devono basarsi su una valutazione dei rischi documentata. Una qualifica/convalida retrospettiva non è accettabile. I dati a sostegno degli studi di qualifica/convalida ottenuti da fonti esterne ai programmi dei fabbricanti possono essere utilizzati a condizione che tale approccio sia giustificato e che vi sia un'adeguata garanzia della loro affidabilità a sostegno della qualifica/convalida prevista.

II.2. Le attività di qualifica e convalida devono tenere conto del ciclo di vita delle attrezzature, degli impianti, delle utenze, dei sistemi e del medicinale veterinario pertinenti.

II.3. Eventuali modifiche programmate di attrezzature, impianti, utenze, sistemi o processi di fabbricazione che possano incidere sulla qualità del medicinale veterinario devono essere formalmente documentate, e il loro impatto sullo stato o sulla strategia di controllo convalidati deve essere valutato.

II.4. Le attività di qualifica e convalida devono essere svolte soltanto da personale adeguatamente formato che segue le procedure approvate, anche in materia di comunicazione. L'intero ciclo di vita della convalida deve essere adeguatamente supervisionato.

II.5. Gli elementi chiave del programma di qualifica e convalida del sito devono essere chiaramente definiti e documentati in un piano generale di convalida o in un documento equivalente che, come minimo, deve includere gli elementi seguenti o fare riferimento ad essi:

- (a) l'approccio generale di qualifica e convalida applicato dal fabbricante;
- (b) la struttura organizzativa, compresi i ruoli e le responsabilità per le attività di qualifica e convalida;
- (c) una sintesi delle attrezzature, degli impianti, delle utenze, dei sistemi, dei processi di fabbricazione in loco e del loro stato di qualifica/convalida;
- (d) la strategia per l'attuazione delle modifiche («controllo delle modifiche») e la gestione delle deviazioni per la qualifica e la convalida;
- (e) orientamenti sull'elaborazione di criteri di accettazione;
- (f) riferimenti a documenti che attestino/registrino la qualifica e la convalida;
- (g) la strategia/il piano di qualifica e convalida per le attrezzature, gli impianti, le utenze, i sistemi o i processi, compresa se del caso la ripetizione del processo di qualifica.

II.6. Per le attività di qualifica e convalida deve essere adottato un approccio di gestione dei rischi attinenti alla qualità. Se necessario, alla luce delle maggiori conoscenze acquisite durante il ciclo di vita, le valutazioni dei rischi devono essere ripetute. Il modo in cui le valutazioni dei rischi sono utilizzate per corroborare le attività di qualifica e convalida deve essere documentato.

II.7. Nel lavoro di qualifica e convalida devono essere integrati controlli adeguati per garantire l'integrità di tutti i dati ottenuti.

III. DOCUMENTAZIONE

- III.1. Tutti i documenti generati durante la qualifica e la convalida devono essere approvati e autorizzati da personale competente come stabilito nel sistema di qualità farmaceutica.
- III.2. L'interrelazione tra documenti in progetti complessi di qualificazione/convalida deve essere chiaramente definita.
- III.3. Devono essere preparati protocolli di qualifica/convalida che definiscono i sistemi, le caratteristiche e i parametri critici, nonché i relativi criteri di accettazione.
- III.4. Se del caso i documenti di qualifica possono essere riuniti, ad esempio la qualifica dell'installazione con la qualifica operativa.
- III.5. Se i protocolli di qualifica/convalida e altra documentazione sono forniti da terzi che prestano servizi di convalida, il personale competente presso il sito di fabbricazione deve confermarne l'idoneità e la conformità alle procedure interne prima dell'approvazione. I protocolli del venditore possono essere integrati da ulteriori documenti/protocolli di prova prima dell'uso.
- III.6. Qualsiasi modifica significativa del protocollo approvato durante l'esecuzione (ad esempio criteri di accettazione, parametri operativi, ecc.) deve essere documentata come deviazione e giustificata scientificamente.
- III.7. I risultati che non soddisfano i criteri di accettazione predefiniti devono essere registrati come deviazione ed esaminati approfonditamente. Le implicazioni per lo stato di qualifica/convalida devono essere analizzate nella relazione.
- III.8. La verifica e le conclusioni della qualifica/convalida devono essere comunicate, e i risultati ottenuti devono essere sintetizzati rispetto ai criteri di accettazione. Qualsiasi successiva modifica dei criteri di accettazione deve essere giustificata scientificamente; si deve inoltre formulare una raccomandazione finale in merito all'esito della qualifica/convalida.
- III.9. Un rilascio formale per la fase successiva del processo di qualifica/convalida deve essere autorizzato dal personale responsabile pertinente nell'ambito dell'approvazione della relazione sulla qualifica/convalida, oppure come documento di sintesi separato. Può essere concessa un'approvazione condizionata per procedere alla fase successiva di qualifica/convalida qualora non siano stati/e trattati/e a fondo determinati criteri di accettazione o talune deviazioni e una valutazione documentata confermi l'assenza di un impatto significativo sull'attività successiva.

IV. FASI DI QUALIFICA PER ATTREZZATURE, IMPIANTI, UTENZE E SISTEMI

- IV.1. Le attività di qualifica devono prendere in considerazione tutte le fasi, dallo sviluppo iniziale della specifica relativa ai requisiti dell'utilizzatore fino all'uso finale delle attrezzature, dell'impianto, dell'utenza o del sistema. Mentre le fasi specifiche/i criteri specifici devono essere adattate/i alle caratteristiche specifiche del progetto, le fasi principali e alcuni criteri che possono essere inclusi in ciascuna fase sono indicati nelle sezioni da IV.2 a IV.7 a fini orientativi.

IV.2. **Specifica relativa ai requisiti dell'utilizzatore**

Le specifiche per le attrezzature, gli impianti, le utenze o i sistemi devono essere definite in una specifica relativa ai requisiti dell'utilizzatore o in un documento di specifica funzionale. In questa fase devono essere costituiti gli elementi essenziali della qualità, e gli eventuali rischi devono essere attenuati a un livello accettabile. La specifica relativa ai requisiti dell'utilizzatore è un punto di riferimento per tutto il ciclo di vita della convalida.

IV.3. **Qualifica della progettazione**

La qualifica della progettazione è la verifica documentata che la progettazione proposta per le attrezzature, gli impianti, le utenze o i sistemi è adatta allo scopo previsto. Attraverso la qualifica della progettazione deve anche essere dimostrata e documentata la conformità della progettazione alla buona pratica di fabbricazione. I requisiti della specifica relativa ai requisiti dell'utilizzatore devono essere verificati durante la qualifica della progettazione.

IV.4. **Prove di accettazione in fabbrica/Prove di accettazione in loco**

Se del caso le attrezzature possono essere valutate presso il venditore, prima della consegna. Ciò può essere particolarmente rilevante nel caso di tecnologie nuove o complesse.

Se del caso prima dell'installazione deve essere confermata presso il venditore la conformità delle attrezzature alla specifica relativa ai requisiti dell'utilizzatore/alla specifica funzionale.

Ove ciò sia opportuno e giustificato, la verifica della documentazione e alcune prove possono essere effettuate nell'ambito delle prove di accettazione in fabbrica o di altre fasi senza che sia necessario ripeterle in loco nell'ambito della qualifica dell'installazione o della qualifica operativa, purché sia dimostrato che il trasporto e l'installazione non incidono sulla funzionalità.

Le prove di accettazione in fabbrica possono essere integrate dall'esecuzione di una prova di accettazione in loco dopo il ricevimento delle attrezzature presso il sito di fabbricazione.

IV.5. **Qualifica dell'installazione**

La qualifica dell'installazione è la verifica documentata che le attrezzature, gli impianti, le utenze o i sistemi installati o modificati sono conformi al progetto approvato e alle raccomandazioni del fabbricante.

La qualifica dell'installazione deve comprendere tra l'altro gli elementi seguenti:

- (a) la verifica della corretta installazione di componenti, strumentazione, attrezzature, tubazioni e servizi rispetto alle specifiche e ai disegni ingegneristici;
- (b) la verifica della corretta installazione rispetto ai criteri predefiniti;
- (c) la raccolta e la collazione delle istruzioni operative e di lavoro del fornitore e dei requisiti di manutenzione;
- (d) la taratura degli strumenti;
- (e) la verifica dei materiali da costruzione.

IV.6. **Qualifica operativa**

La qualifica operativa è la verifica documentata che le attrezzature, gli impianti, le utenze o i sistemi installati o modificati funzionano come previsto in tutti gli intervalli operativi preventivati. Mentre la qualifica operativa segue di solito la qualifica dell'installazione, a seconda della complessità delle attrezzature, si può effettuare una qualifica combinata di installazione/operativa.

La qualifica operativa deve comprendere tra l'altro gli elementi seguenti:

- prove che sono state sviluppate sulla base della conoscenza di processi, sistemi e attrezzature per garantire che il sistema funzioni come previsto;
- prove per confermare i limiti di funzionamento superiori e inferiori, anche nelle condizioni più pessimistiche.

IV.7. **Qualifica delle prestazioni**

La qualifica delle prestazioni è la verifica documentata che le attrezzature, gli impianti, le utenze o i sistemi possono funzionare in modo efficace e riproducibile sulla base delle specifiche e del processo di fabbricazione approvati. Sebbene questa fase debba generalmente avere luogo dopo che la qualifica dell'installazione e la qualifica operativa sono state completate con successo, in alcuni casi può essere opportuno eseguirla congiuntamente alla qualifica operativa o alla convalida del processo.

La qualifica delle prestazioni comprende prove che utilizzano materiali di produzione, sostituti qualificati o un prodotto simulato il cui comportamento è stato dimostrato essere equivalente in condizioni operative normali con dimensioni del lotto corrispondenti allo scenario più pessimistico. La frequenza di campionamento utilizzata per confermare il controllo del processo deve essere giustificata.

Le prove devono includere l'intervallo operativo del processo previsto, tranne nel caso in cui siano disponibili prove documentate delle fasi di sviluppo che confermano gli intervalli operativi.

Altri requisiti

- IV.8. La qualità del vapore, dell'acqua, dell'aria e di altri gas deve essere confermata dopo l'installazione secondo l'approccio di cui sopra. Il periodo e la portata della qualifica devono tenere debito conto delle variazioni stagionali (se pertinenti) e dell'uso previsto dell'utenza.
- IV.9. Una valutazione dei rischi deve essere effettuata nei casi in cui con il prodotto possa esserci un contatto diretto (ad esempio sistemi di riscaldamento, ventilazione e condizionamento dell'aria (HVAC)) o un contatto indiretto (ad esempio attraverso scambiatori di calore) per attenuare eventuali rischi di guasto.
- IV.10. La qualifica delle attrezzature utilizzate per il confezionamento primario deve essere effettuata agli intervalli operativi minimi e massimi definiti per parametri critici di processo quali temperatura, velocità del macchinario e pressione di sigillatura.
- V. NUOVA QUALIFICA
- V.1. Le attrezzature, gli impianti, le utenze e i sistemi devono essere rivalutati con frequenza adeguata per confermare che rimangano idonei alle operazioni previste.
- V.2. La necessità di una nuova qualifica (ad esempio a seguito di modifiche apportate alle attrezzature/ai sistemi) deve essere valutata sulla base dei principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità.
- VI. CONVALIDA DEL PROCESSO
- VI.1. **Requisiti generali**
- VI.1.1. La convalida del processo è la prova documentata che il processo, funzionante entro i parametri stabiliti, può operare in modo efficace e riproducibile per produrre un medicinale veterinario nel rispetto delle specifiche e delle caratteristiche qualitative richieste, nonché nel rispetto dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- VI.1.2. Mediante la convalida del processo deve essere dimostrato che tutte le caratteristiche qualitative e i parametri di processo che sono importanti per garantire la qualità del prodotto richiesta possono essere costantemente soddisfatti dal processo. La classificazione dei parametri di processo e delle caratteristiche qualitative come critici o non critici deve essere effettuata tenendo conto delle conoscenze disponibili in merito ai prodotti e ai processi⁽¹⁾, nonché sulla base di una valutazione dei rischi; la classificazione deve essere debitamente documentata.
- VI.1.3. Deve essere dimostrato che i processi di fabbricazione sono in grado di garantire la produzione uniforme di un prodotto della qualità richiesta, nel rispetto dei requisiti stabiliti nell'autorizzazione all'immissione in commercio prima dell'immissione in commercio dei medicinali veterinari. La convalida retrospettiva non è accettabile.
- VI.1.4. La convalida del processo di nuovi prodotti deve riguardare tutti i siti di fabbricazione e tutti i dosaggi previsti sul mercato. Il bracketing può essere giustificato per i nuovi prodotti sulla base di un'ampia conoscenza dei processi fin dalla fase di sviluppo, unitamente a un adeguato programma di verifica continua.
- VI.1.5. Per la convalida del processo di prodotti trasferiti da un sito a un altro o all'interno dello stesso sito è possibile ridurre il numero di lotti di convalida ricorrendo a un approccio di bracketing. Tale approccio deve essere giustificato scientificamente sulla base delle conoscenze esistenti in merito ai prodotti. Se giustificato è possibile utilizzare un approccio di bracketing anche per dosaggi, dimensioni dei lotti e dimensioni della confezione/tipi di contenitore diversi.
- VI.1.6. I lotti utilizzati per la convalida del processo devono di norma essere delle stesse dimensioni dei lotti previsti sul mercato; il ricorso a lotti di altre dimensioni deve essere debitamente giustificato.

⁽¹⁾ L'adeguata conoscenza dei processi riveste particolare importanza quando viene utilizzato il concetto di spazio di progettazione, nonché per lo sviluppo di modelli matematici.

VI.1.7. Le attrezzature, gli impianti, le utenze e i sistemi utilizzati per la convalida del processo devono essere qualificati. Inoltre i metodi di prova utilizzati per la convalida del processo devono essere convalidati per l'uso previsto.

VI.1.8. I lotti di convalida possono essere rilasciati per l'immissione sul mercato soltanto se ciò è prestabilito, e a condizione che siano conformi alla buona pratica di fabbricazione (compresi i criteri di accettazione della convalida o i criteri di verifica continua del processo) e ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

VI.2. Convalida tradizionale del processo

VI.2.1. Nell'ambito del cosiddetto approccio tradizionale, una serie di lotti del prodotto finito è fabbricata in condizioni di routine per confermare la riproducibilità.

VI.2.2. Sebbene si ritenga generalmente accettabile che almeno tre lotti consecutivi fabbricati in condizioni di routine possano costituire una convalida del processo, il numero di lotti utilizzati per la convalida del processo deve essere giustificato sulla base di una valutazione dei rischi che tenga conto della complessità del processo e della variabilità dei risultati del processo nonché di altri fattori pertinenti.

Un numero alternativo di lotti può essere giustificato tenendo conto dell'eventuale uso di metodi standard di fabbricazione e del fatto che prodotti o processi simili siano già fabbricati/utilizzati nel sito. Potrebbe essere necessario integrare il primo esercizio di convalida, che prevede l'uso di tre lotti, con ulteriori dati ottenuti da lotti successivi nell'ambito di un esercizio di verifica continua del processo.

VI.2.3. Deve essere elaborato un protocollo di convalida del processo che definisce i parametri critici di processo (ossia i parametri di processo la cui variabilità ha un impatto sulle caratteristiche qualitative critiche, e che pertanto devono essere monitorati o controllati per garantire la qualità desiderata del prodotto), le caratteristiche qualitative critiche (ossia le caratteristiche fisiche, chimiche, biologiche o microbiologiche che devono essere controllate per garantire la qualità desiderata del prodotto) e i relativi criteri di accettazione basati sui dati di sviluppo o sulla conoscenza dei processi.

VI.2.4. I protocolli di convalida del processo devono comprendere, tra l'altro:

- (a) una breve descrizione del processo e un riferimento alla rispettiva registrazione dei lotti;
- (b) funzioni e responsabilità;
- (c) una sintesi delle caratteristiche qualitative critiche da esaminare;
- (d) una sintesi dei parametri critici di processo e dei relativi limiti;
- (e) una sintesi di altre caratteristiche e altri parametri (non critici) da esaminare o monitorare durante l'attività di convalida e i motivi della loro inclusione;
- (f) un elenco delle attrezzature/degli impianti da utilizzare (comprese le attrezzature di misurazione/monitoraggio/registrazione) e lo stato di taratura;
- (g) se del caso un elenco dei metodi analitici e delle relative convalide;
- (h) i controlli in corso di fabbricazione proposti unitamente ai criteri di accettazione e al motivo o ai motivi per cui ciascun controllo in corso di fabbricazione è stato selezionato;
- (i) le prove supplementari da effettuare con i criteri di accettazione;
- (j) il piano di campionamento e la logica sottesa;
- (k) i metodi per registrare e valutare i risultati;
- (l) il processo di rilascio e certificazione dei lotti (se del caso).

VI.3. Verifica continua del processo

VI.3.1. La verifica continua del processo può essere utilizzata come alternativa alla convalida tradizionale del processo per i prodotti sviluppati secondo un approccio di «qualità fin dalla progettazione», qualora durante la fase di sviluppo sia stato scientificamente accertato che la strategia di controllo stabilita fornisce un elevato grado di garanzia della qualità del prodotto.

VI.3.2. Deve essere definito il metodo di verifica del processo. Deve essere predisposta una strategia di controllo basata su dati scientifici per le caratteristiche richieste per i materiali in arrivo, le caratteristiche qualitative critiche e i parametri critici di processo. La strategia di controllo deve essere valutata periodicamente. La tecnologia analitica di processo e il controllo statistico di processo multivariato possono essere utilizzati come strumenti.

VI.3.3. Il numero di lotti necessario per dimostrare che il processo è in grado di fornire in modo uniforme un prodotto della qualità desiderata e conforme ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere stabilito caso per caso tenendo conto delle specificità del prodotto e applicando i principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità.

VI.4. **Approccio ibrido**

VI.4.1. È possibile ricorrere a una forma ibrida tra l'approccio tradizionale e la verifica continua del processo qualora si sia acquisita una notevole mole di conoscenze in merito ai prodotti e ai processi grazie all'esperienza di fabbricazione e ai dati storici del lotto.

VI.4.2. Questo approccio può anche essere utilizzato per qualsiasi attività di convalida dopo modifiche o durante la verifica continua del processo, anche se il prodotto è stato inizialmente convalidato utilizzando un approccio tradizionale.

VI.5. **Verifica continua del processo durante il ciclo di vita**

VI.5.1. La verifica continua del processo è la prova documentata del fatto che il processo di fabbricazione è in grado di garantire la produzione uniforme di un prodotto della qualità richiesta e conforme ai requisiti stabiliti nell'autorizzazione all'immissione in commercio. La verifica continua del processo è applicabile indipendentemente dall'approccio adottato per la convalida del processo (tradizionale, continuo o ibrido).

VI.5.2. La portata e la frequenza della verifica continua del processo devono essere verificate periodicamente tenendo conto del livello di comprensione del processo e delle prestazioni del processo.

VI.5.3. La verifica continua del processo deve essere effettuata sulla base di un protocollo approvato o di documenti equivalenti, e deve inoltre essere preparata una relazione per documentare i risultati ottenuti. Per corroborare le eventuali conclusioni si devono utilizzare, se del caso, strumenti statistici.

VI.5.4. La verifica continua del processo deve essere utilizzata lungo l'intero ciclo di vita del prodotto a sostegno dello stato convalidato del prodotto, tenendo conto dell'esito della verifica della qualità del prodotto. Devono essere prese in considerazione anche le variazioni incrementali nel tempo, e deve essere valutata la necessità di eventuali azioni supplementari, ad esempio di un campionamento intensificato.

VI.6. **Convalida concomitante**

VI.6.1. In circostanze eccezionali in cui esista un solido rapporto rischi/benefici per l'animale trattato può essere accettabile non completare un programma di convalida prima dell'inizio della produzione di routine ed è possibile ricorrere a una convalida concomitante. La decisione di effettuare una convalida concomitante deve essere però giustificata, documentata e approvata da personale autorizzato.

VI.6.2. Qualora sia stato adottato un approccio di convalida concomitante, devono essere disponibili dati sufficienti per corroborare la conclusione che un determinato lotto di prodotti è uniforme e soddisfa i criteri di accettazione definiti. I risultati e le conclusioni devono essere formalmente documentati e messi a disposizione della persona qualificata prima della certificazione del lotto.

VII. CONVALIDA DEI METODI DI PROVA

- VII.1. I metodi analitici utilizzati per la fabbricazione o il controllo di medicinali veterinari (compresi quelli a sostegno della convalida e della qualifica) devono essere convalidati. La convalida deve dimostrare l'idoneità dei metodi analitici allo scopo previsto.
- VII.2. Le procedure analitiche descritte nella Farmacopea europea, nella Farmacopea di uno Stato membro o collegate a una monografia specifica per prodotto, ed eseguite secondo la monografia, sono generalmente considerate convalidate. In tali casi deve essere verificata l'idoneità della prova convalidata allo scopo previsto.
- VII.3. Qualora si effettui una prova microbica sul prodotto, il metodo deve essere convalidato per confermare che il prodotto non influenza il recupero dei microrganismi.
- VII.4. Se sono effettuate prove microbiche sulle superfici delle camere bianche, il metodo di prova deve essere convalidato per confermare che l'uso di agenti sanificanti non influenza il recupero dei microrganismi.

VIII. CONVALIDA DELLA PULIZIA

- VIII.1. La convalida della pulizia è la prova documentata del fatto che una determinata procedura di pulizia rimuove in maniera riproducibile e al di sotto di una soglia predefinita contaminanti e residui di prodotti e detergenti utilizzati in precedenza. La convalida della pulizia è necessaria per confermare l'efficacia delle procedure di pulizia per tutte le attrezzature a contatto con il prodotto.
- VIII.2. Possono essere utilizzati agenti simulanti (ossia materiali le cui caratteristiche sono molto simili alle caratteristiche specifiche del prodotto in questione), purché ciò sia giustificato scientificamente.
- VIII.3. La convalida della pulizia di tipi simili di attrezzature può essere effettuata collettivamente a condizione che sia debitamente giustificata.
- VIII.4. Sebbene un controllo visivo della pulizia faccia parte dei criteri di accettazione per la convalida della pulizia, in generale questo criterio non è di per sé sufficiente. Inoltre la pulizia ripetuta e la ripetizione delle prove fino a quando non si ottengono risultati accettabili in termini di residui non sono considerate un approccio accettabile.
- VIII.5. Si riconosce che per portare a termine la convalida della pulizia potrebbe essere necessario un certo tempo e che, in questi casi, è necessario effettuare una verifica ⁽²⁾ dopo ogni lotto fino al completamento della convalida. Quando si attua tale approccio, è necessario che la verifica fornisca dati sufficienti per concludere che le attrezzature sono pulite e disponibili per essere riutilizzate.
- VIII.6. La convalida deve tenere conto del livello di automazione del processo di pulizia. Se si utilizza un processo automatico, l'intervallo operativo normale specificato per le utenze e le attrezzature deve essere convalidato.
- VIII.7. Deve essere effettuata una valutazione per determinare i fattori variabili che influenzano l'efficacia e le prestazioni della procedura di pulizia (ad esempio gli operatori, il livello di dettaglio delle procedure come i tempi di risciacquo, ecc.). Se sono stati individuati fattori variabili devono essere utilizzati come base per gli studi di convalida della pulizia gli scenari più pessimistici.

⁽²⁾ Ai fini del presente allegato per «verifica della pulizia» si intende la raccolta di prove mediante analisi chimiche dopo ogni lotto/campagna per dimostrare che i residui di prodotti e detergenti utilizzati in precedenza sono stati ridotti fino a un livello inferiore al limite massimo stabilito scientificamente.

- VIII.8. I limiti per il trascinamento (*carryover*) dei residui di prodotti devono basarsi su una valutazione tossicologica ^(*). La giustificazione dei limiti selezionati deve essere documentata in una valutazione dei rischi comprendente tutti i riferimenti giustificativi. Devono inoltre essere stabiliti limiti per la rimozione dei detergenti utilizzati. I criteri di accettazione devono tenere conto del potenziale effetto cumulativo dei molteplici elementi delle attrezzature utilizzati. Sono tuttavia possibili gli adeguamenti seguenti:
- (a) è noto che le macromolecole e i peptidi terapeutici si degradano e denaturano quando sono esposti a pH estremi e/o al calore e possono diventare farmacologicamente inattivi. In tali circostanze è pertanto possibile che una valutazione tossicologica non sia applicabile;
 - (b) se non è possibile effettuare prove per accertare la presenza di residui di prodotti specifici, possono essere selezionati altri parametri rappresentativi, ad esempio il carbonio organico totale (TOC) e la conduttività.
- VIII.9. Durante lo sviluppo dei protocolli di convalida della pulizia deve essere preso in considerazione il rischio di contaminazione microbica ed endotossinica.
- VIII.10. Per definire i tempi di mantenimento (*holding time*) prima e dopo la pulizia deve essere presa in considerazione l'influenza del tempo tra la fabbricazione e la pulizia e tra la pulizia e l'utilizzo.
- VIII.11. In caso di produzione a campagna deve essere preso in considerazione l'impatto sulla facilità di pulizia al termine della campagna; la durata massima di una campagna (in termini di tempo e/o numero di lotti) deve costituire la base per gli esercizi di convalida della pulizia.
- VIII.12. Se come modello di convalida della pulizia si utilizza un approccio basato sullo scenario più pessimistico in termini di prodotto, deve essere fornita una motivazione scientifica per la selezione dello scenario più pessimistico in termini di prodotto e per l'impatto dei nuovi prodotti valutati. I criteri per determinare lo scenario più pessimistico possono includere la solubilità, la lavabilità, la tossicità e la potenza.
- VIII.13. I protocolli di convalida della pulizia devono indicare o specificare nel dettaglio i punti da sottoporre a campionamento e la motivazione della scelta di tali punti e devono definire i criteri di accettazione.
- VIII.14. Il campionamento può essere effettuato mediante tampone, risciacquo o con altri mezzi, a seconda delle attrezzature di produzione. I materiali di campionamento e il metodo applicato non devono influenzare il risultato. Si deve dimostrare che il recupero è possibile da tutti i materiali a contatto con il prodotto sottoposti a campionamento nelle attrezzature con i metodi di campionamento utilizzati.
- VIII.15. La procedura di pulizia deve essere eseguita per un numero adeguato di volte sulla base di una valutazione dei rischi e deve soddisfare i criteri di accettazione al fine di dimostrare che il metodo di pulizia è convalidato.
- VIII.16. Se un processo di pulizia è inefficace o non è adeguato per alcune attrezzature, si deve ricorrere ad attrezzature dedicate o ad altre misure appropriate.
- VIII.17. In caso di pulizia manuale delle attrezzature, l'efficacia del processo manuale deve essere confermata a una frequenza giustificata.
-

^(*) Cfr. EMA, «Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities».

ALLEGATO VI

Modello per il master file del sito

Nota 1: Il master file del sito riguarda le attività farmaceutiche svolte in un sito specifico. Se in un sito si intraprende una parte soltanto del processo di fabbricazione, il master file del sito deve riguardare solo tali operazioni (ad esempio analisi, confezionamento).

Nota 2: Il master file del sito deve contenere informazioni adeguate ma, per quanto possibile, non deve superare le 25-30 pagine, più le appendici. Il documento deve essere leggibile se stampato su fogli di carta A4.

Nota 3: il master file del sito deve essere aggiornato e rappresentativo delle attività in corso. Il master file del sito deve recare un numero di edizione, la data in cui entra in vigore e la data entro la quale deve essere riesaminato. Per ciascuna appendice è possibile fissare una data di entrata in vigore individuale e prevedere una data di riesame specifica.

1. INFORMAZIONI GENERALI SUL FABBRICANTE**1.1. Informazioni di contatto sul fabbricante**

- Nome e indirizzo ufficiale del fabbricante.
- Nome e indirizzo postale del sito, degli edifici e delle unità di produzione ubicati nel sito.
- Informazioni di contatto del fabbricante, compreso il numero di telefono del personale da contattare in caso di difetti o richiami di prodotti (questo numero deve essere sempre operativo, anche al di fuori dell'orario di lavoro).
- Numero di identificazione del sito, con l'utilizzo di un sistema di geolocalizzazione come Galileo o GPS. Per le presentazioni all'interno del SEE è inoltre obbligatorio il servizio di gestione dell'organizzazione (OMS) ⁽¹⁾.

1.2. Attività di fabbricazione farmaceutica autorizzate nel sito

- Come appendice 1 deve essere fornita la copia di un'autorizzazione alla fabbricazione valida rilasciata dalla pertinente autorità competente. In alternativa si può fornire un riferimento alla banca dati EudraGMDP (se del caso). Un eventuale mancato rilascio di un'autorizzazione alla fabbricazione da parte della pertinente autorità competente deve essere spiegato.
- Breve descrizione della fabbricazione, del controllo, della conservazione, dell'importazione, dell'esportazione, del trasporto o di altre attività autorizzate dalle pertinenti autorità competenti, comprese le autorità straniere, con riferimento rispettivamente alle forme/attività farmaceutiche autorizzate, se non contemplate dall'autorizzazione alla fabbricazione.
- Come appendice 2 deve essere fornito un elenco dei tipi di prodotti attualmente fabbricati in loco, se non presente nell'appendice 1 o nella voce dell'EudraGMDP.
- Elenco delle ispezioni GMP effettuate nel sito negli ultimi cinque anni, comprese le date e il nome/paese dell'autorità competente che ha effettuato l'ispezione.
- Come appendice 3 deve essere fornita una copia dell'attuale certificato GMP, o in alternativa deve essere fornito un riferimento alla banca dati EudraGMDP.

1.3. Qualsiasi altra attività di fabbricazione svolta in loco

- Descrizione delle eventuali attività non farmaceutiche svolte in loco.

⁽¹⁾ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/data-medicines-iso-idmp-standards-overview/substance-product-organisation-referential-spor-master-data/organisation-management-service-oms>.

2. SISTEMA DI GESTIONE DELLA QUALITÀ DEL FABBRICANTE

2.1. Il sistema di gestione della qualità del fabbricante

- Breve descrizione dei sistemi di gestione della qualità impiegati dall'impresa e riferimento alle norme utilizzate.
- Responsabilità relative alla manutenzione del sistema di qualità, anche per quanto riguarda l'alta dirigenza.
- Informazioni sulle attività per le quali il sito è accreditato e certificato, comprese le date e il contenuto degli accreditamenti e i nomi degli organismi accreditanti.

2.2. Procedura di rilascio dei prodotti finiti

- Descrizione dettagliata dei requisiti di qualifica (istruzione ed esperienza lavorativa) delle persone autorizzate/qualificate responsabili delle procedure di certificazione e rilascio dei lotti.
- Descrizione generale della procedura di certificazione e rilascio dei lotti.
- Breve descrizione del processo di rilascio dei lotti, compresi i compiti specifici della persona autorizzata/qualificata e le modalità per garantire il rispetto dell'autorizzazione all'immissione in commercio (se del caso).
- Gli accordi tra le persone autorizzate/qualificate quando sono coinvolte più persone autorizzate/qualificate.
- Dichiarazione indicante se la strategia di controllo utilizza la tecnologia analitica di processo, il rilascio in tempo reale o il rilascio parametrico.

2.3. Gestione dei fornitori e degli appaltatori

- Una breve sintesi della catena di fornitura e del programma di audit esterno.
- Breve descrizione del sistema di qualifica degli appaltatori, dei fabbricanti di principi attivi farmaceutici e di altri fornitori di materiali critici.
- Misure volte a garantire che i prodotti fabbricati siano conformi agli orientamenti sulla TSE (encefalopatia spongiforme trasmissibile), se del caso.
- Misure per affrontare i casi in cui si sospettano o si individuano prodotti, prodotti sfusi (comprese non confezionate), principi attivi farmaceutici o eccepienti contraffatti/falsificati.
- Ricorso ad assistenza esterna - scientifica, analitica o assistenza tecnica di altro tipo - in relazione alle attività di fabbricazione o di controllo.
- Come appendice 4 devono essere forniti l'elenco dei fabbricanti e dei laboratori a contratto, comprendente gli indirizzi e le informazioni di contatto pertinenti, nonché i diagrammi di flusso delle catene di fornitura per le attività esternalizzate di fabbricazione e di controllo della qualità (ad esempio sterilizzazione del materiale di confezionamento primario per processi asettici, prove delle materie prime di partenza, ecc.).
- Breve panoramica della ripartizione delle responsabilità tra il committente e il contraente per quanto riguarda il rispetto dell'autorizzazione all'immissione in commercio (se non inclusa al punto 2.2).

2.4. Gestione dei rischi attinenti alla qualità

- Breve descrizione delle metodologie di gestione dei rischi attinenti alla qualità utilizzate dal fabbricante.
- Ambito di applicazione e orientamento della gestione dei rischi attinenti alla qualità, compresa una breve descrizione di tutte le attività svolte a livello aziendale e di quelle svolte a livello locale. Devono essere menzionate eventuali applicazioni del sistema di gestione dei rischi attinenti alla qualità volte a evitare interruzioni dell'approvvigionamento connesse a problemi di fabbricazione.

2.5. Verifiche della qualità del prodotto

- Breve descrizione delle metodologie utilizzate.

3. PERSONALE

- Come appendice 5 deve essere fornito un organigramma che illustra le disposizioni su posizioni/titoli relativi a gestione della qualità, nonché produzione e controllo della qualità, comprese l'alta dirigenza e le persone qualificate.
- Numero di dipendenti coinvolti rispettivamente nella gestione della qualità, nella produzione, nel controllo della qualità e nello stoccaggio.

4. LOCALI E ATTREZZATURE

4.1. Locali

- Breve descrizione dell'impianto, comprendente le dimensioni del sito e l'elenco degli edifici. Se la produzione per paesi diversi ha luogo in diversi edifici del sito, gli edifici devono essere elencati identificando i mercati di destinazione (se non identificati al punto 1.1).
- Semplice piano o descrizione delle aree di fabbricazione con indicazione della scala (non sono richiesti disegni architettonici o ingegneristici).
- Come appendice 6 devono essere forniti la configurazione e i diagrammi di flusso delle aree di produzione, indicando la classificazione dei locali e i differenziali di pressione tra le aree adiacenti nonché le attività di produzione (ossia miscelazione, riempimento, stoccaggio, confezionamento, ecc.) svolte nei locali.
- Come parte dell'appendice 6 deve essere fornita la configurazione dei magazzini e delle aree di stoccaggio, con l'indicazione delle aree speciali destinate allo stoccaggio e alla manipolazione di materiali altamente tossici, pericolosi e sensibilizzanti, se del caso.
- Breve descrizione delle condizioni di conservazione specifiche, se applicabile, salvo il caso in cui siano già indicate nella configurazione.

4.1.1. Breve descrizione dei sistemi di riscaldamento, ventilazione e condizionamento dell'aria (HVAC):

- principi per definire la ventilazione, la temperatura, l'umidità, i differenziali di pressione e i tassi di ricambio dell'aria, nonché il sistema di ricircolo dell'aria (in %).

4.1.2. Breve descrizione dei sistemi idrici:

- riferimenti qualitativi dell'acqua prodotta;
- come appendice 7 devono essere forniti disegni schematici dei sistemi.

4.1.3. Breve descrizione di altre utenze pertinenti, quali vapore, aria compressa, azoto, ecc.

4.2. Attrezzature

4.2.1. Come appendice 8 deve essere fornito l'elenco delle principali attrezzature di produzione e del laboratorio di controllo con l'identificazione delle attrezzature critiche.

4.2.2. Pulizia e sanificazione:

- breve descrizione dei metodi di pulizia e sanificazione delle superfici a contatto con il prodotto (ad esempio pulizia manuale, pulizia automatica in loco, ecc.).

4.2.3. Sistemi informatizzati critici GMP:

- descrizione dei sistemi informatizzati critici GMP (esclusi i controllori logici programmabili specifici delle attrezzature).

5. DOCUMENTAZIONE

- Breve descrizione del sistema di documentazione (ad esempio elettronico, manuale).
- Se del caso deve essere fornito un elenco del tipo di documenti/registrazioni conservati/e o archiviati/e al di fuori del sito (compresi gli eventuali dati di farmacovigilanza), nonché il nome e l'indirizzo del sito di stoccaggio e una stima del tempo necessario per recuperare i documenti dall'archivio esterno.

6. PRODUZIONE

6.1. Tipo di prodotti ⁽²⁾

- Tipo di prodotti fabbricati, compreso un elenco delle forme farmaceutiche.
- Sostanze tossiche o pericolose manipolate (ad esempio ad alta attività farmacologica e/o con proprietà sensibilizzanti).
- Tipi di prodotto fabbricati in un impianto dedicato o a campagna, se del caso.
- Tecnologia analitica di processo eventualmente utilizzata: descrizione generale della tecnologia pertinente e dei relativi sistemi informatizzati.

6.2. Convalida del processo

- Breve descrizione della politica generale di convalida del processo.
- Breve descrizione della politica di riprocessamento o di rilavorazione.

6.3. Gestione e immagazzinaggio dei materiali

- Breve descrizione delle disposizioni per la manipolazione dei materiali utilizzati nella produzione, compresi i materiali di confezionamento, i prodotti sfusi e i prodotti finiti. Devono essere descritti anche il campionamento, la quarantena, il rilascio e lo stoccaggio.
- Breve descrizione delle disposizioni per la manipolazione dei materiali e dei prodotti respinti.

7. CONTROLLO DI QUALITÀ

- Breve descrizione delle attività di controllo della qualità svolte nel sito in termini di prove fisiche, chimiche, microbiologiche e biologiche.

8. TRASPORTO, RECLAMI, DIFETTI E RICHIAMI DI PRODOTTI

8.1. Disposizioni per il trasporto (in funzione del ruolo del fabbricante)

- Tipi (titolari di licenze di vendita all'ingrosso, titolari di licenze di fabbricazione, ecc.) e ubicazione (UE/SEE, USA, ecc.) delle imprese verso le quali i prodotti sono spediti dal sito.
- Descrizione del sistema utilizzato per verificare che ciascun cliente/destinatario abbia titolo legale per ricevere i prodotti dal fabbricante.
- Breve descrizione del sistema volto a garantire condizioni ambientali adeguate durante il transito, ad esempio monitoraggio/controllo della temperatura.
- Disposizioni per la distribuzione del prodotto e modalità di mantenimento della tracciabilità dei prodotti.
- Misure adottate per impedire che i prodotti dei fabbricanti finiscano nella catena di fornitura illegale.

⁽²⁾ È accettabile un rimando alle informazioni fornite nell'appendice 1 o 2.

8.2. **Reclami, difetti e richiami di prodotti**

— Breve descrizione del sistema di gestione dei reclami, dei difetti e dei richiami di prodotti.

9. **AUTOISPEZIONI**

— Breve descrizione del sistema di autoispezione, con particolare attenzione ai criteri utilizzati per la selezione delle aree oggetto delle ispezioni programmate, alle disposizioni pratiche e alle attività di follow-up.

Appendici

- Appendice 1: copia dell'autorizzazione alla fabbricazione in corso di validità.
 - Appendice 2: elenco delle forme farmaceutiche fabbricate, comprese le denominazioni comuni internazionali o la denominazione comune (se disponibile) dei principi attivi farmaceutici utilizzati.
 - Appendice 3: copia di un certificato GMP in corso di validità.
 - Appendice 4: elenco dei fabbricanti e dei laboratori a contratto, comprendente gli indirizzi e le informazioni di contatto, nonché i diagrammi di flusso delle catene di fornitura per queste attività esternalizzate.
 - Appendice 5: organigrammi.
 - Appendice 6: configurazione delle aree di produzione, compresi flussi di materiali e personale, e diagrammi di flusso generali dei processi di fabbricazione di ciascun tipo di prodotto (forma farmaceutica), nonché configurazione delle aree di immagazzinaggio e stoccaggio.
 - Appendice 7: disegni schematici degli impianti idrici.
 - Appendice 8: elenco delle principali attrezzature di produzione e di laboratorio.
-

ALLEGATO VII

USO DI RADIAZIONI IONIZZANTI NELLA FABBRICAZIONE DI MEDICINALI VETERINARI

I. DISPOSIZIONI GENERALI

I requisiti di cui al presente allegato devono essere applicati all'uso di radiazioni ionizzanti nella fabbricazione di medicinali veterinari. I requisiti specifici di cui al presente allegato devono essere applicati soltanto al processo di radiazioni ionizzanti; altri aspetti del processo di fabbricazione devono essere conformi ai requisiti stabiliti nel presente regolamento, a seconda dei casi.

La dose di radiazioni di cui si prescrive l'applicazione, compresi i limiti pertinenti, deve essere indicata nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

II. LOCALI

I locali devono essere progettati e utilizzati in modo da isolare i contenitori irradiati da quelli non irradiati al fine di evitare la contaminazione crociata. Se i materiali sono manipolati all'interno di contenitori di irraggiamento chiusi, può non essere necessario isolare i materiali destinati alla produzione di medicinali da altri tipi di materiali, a condizione che non vi sia alcun rischio che i primi siano contaminati dai secondi. Deve essere eliminata ogni possibilità di contaminazione dei prodotti da parte dei radionuclidi della sorgente.

III. ATTREZZATURE

III.1. **Dosimetri**

III.1.1. La taratura dei dosimetri deve essere conforme alle norme pertinenti. Il periodo di validità della taratura deve essere documentato per iscritto e debitamente giustificato e rispettato.

III.1.2. Per determinare la curva di taratura dei dosimetri e per misurare la variazione della loro assorbanza dopo l'irraggiamento deve essere impiegato lo stesso strumento. Qualora siano impiegati strumenti diversi deve essere determinata l'assorbanza assoluta di ciascuno di essi.

III.1.3. A seconda del tipo di dosimetro impiegato, si deve tenere conto delle possibili cause di imprecisione, tra cui le variazioni del tenore di umidità e della temperatura, l'intervallo di tempo tra irraggiamento e misura o il ritmo delle dosi.

III.1.4. La lunghezza d'onda dello strumento utilizzato per misurare le variazioni dell'assorbanza dei dosimetri e lo strumento impiegato per misurarne lo spessore devono essere sottoposti a controlli periodici della taratura a intervalli fissati sulla base della stabilità, dello scopo e dell'impiego.

III.2. **Irradiatori**III.2.1. *Qualifica*

III.2.1.1. Mediante un'adeguata documentazione deve essere dimostrato che gli irradiatori sono in grado di funzionare in modo uniforme entro limiti predeterminati quando operano secondo le specifiche del processo. In tale contesto i limiti predeterminati sono le dosi massime e minime progettate per essere assorbite dal contenitore di irraggiamento. Non devono essere possibili variazioni nel funzionamento dell'irradiatore che somministrino al contenitore una dose al di fuori di tali limiti a insaputa dell'operatore.

III.2.1.2. Qualora vi sia una variazione del processo o dell'irradiatore tale da incidere sulla distribuzione della dose nel contenitore di irraggiamento (ad esempio cambio di sorgenti filiformi), occorre valutare nuovamente se l'irradiatore continua a funzionare in modo uniforme entro i limiti predeterminati. La portata della valutazione necessaria dipende dall'entità della variazione dell'irradiatore o del carico che si è verificata.

III.2.2. *Irradiatori gamma*

III.2.2.1. Progettazione

L'irradiatore deve essere progettato tenendo conto del fatto che la dose assorbita ricevuta da una parte specifica di un contenitore di irraggiamento in un punto specifico dell'irradiatore può essere influenzata dai fattori seguenti:

- l'attività e la geometria della sorgente;
- la distanza tra la sorgente e il contenitore;
- la durata dell'irraggiamento controllata dalle impostazioni del timer o dalla velocità del nastro trasportatore;
- la composizione e la densità del materiale, compresi gli altri prodotti, tra la sorgente e la parte specifica del contenitore;
- il percorso dei contenitori attraverso un irradiatore continuo o il modello di carico in un irradiatore a lotti;
- il numero di cicli di esposizione.

III.2.2.2. Mappatura delle dosi

I risultati della procedura di mappatura delle dosi devono fornire le dosi minime e massime assorbite nel prodotto e sulla superficie del contenitore per una determinata serie di parametri di irraggiamento, densità del prodotto e modello di carico.

La procedura di mappatura delle dosi deve rispettare le condizioni seguenti:

- (a) l'irradiatore deve essere riempito con contenitori di irraggiamento contenenti prodotti fittizi o un prodotto rappresentativo di densità uniforme. I dosimetri devono essere collocati in almeno tre contenitori di irraggiamento carichi che passano attraverso l'irradiatore, circondati da contenitori simili o da prodotti fittizi. Se il prodotto non è distribuito in modo uniforme, i dosimetri devono essere collocati in un numero maggiore di contenitori;
- (b) la collocazione dei dosimetri deve dipendere dalle dimensioni del contenitore di irraggiamento. Ad esempio per contenitori fino a 1 x 1 x 0,5 m può essere sufficiente una griglia tridimensionale di 20 cm in un punto qualunque del contenitore, comprese le superfici esterne. Se le posizioni previste di dose minima e massima sono note in base a una precedente caratterizzazione delle prestazioni dell'irradiatore, alcuni dosimetri potrebbero essere rimossi dalle zone di dose media e sostituiti in modo da formare una griglia di 10 cm nelle zone di dose estrema;
- (c) idealmente devono essere utilizzati dosimetri di riferimento perché più precisi. Possono essere impiegati dosimetri di routine, ma è consigliabile collocare vicino a essi dosimetri di riferimento nelle posizioni di dose minima e massima previste e nella posizione di controllo di routine in ciascun contenitore di irraggiamento ripetuto. Ai valori delle dosi osservati si associa un'incertezza casuale che può essere stimata in base alle variazioni ripetendo le misure;
- (d) la dose minima osservata, in base ai valori ottenuti con i dosimetri di routine, necessaria ad assicurare che tutti i contenitori di irraggiamento ricevano la dose minima richiesta, deve essere stabilita tenendo conto della variabilità casuale dei dosimetri di routine impiegati;
- (e) i parametri dell'irradiatore devono essere mantenuti costanti, monitorati e registrati durante la mappatura delle dosi. Le registrazioni devono essere conservate insieme ai risultati della dosimetria e a ogni altra registrazione effettuata.

III.2.3. *Irradiatori a fascio di elettroni*

III.2.3.1. Progettazione

L'irradiatore deve essere progettato tenendo conto del fatto che la dose assorbita ricevuta da una porzione specifica di un prodotto irradiato in un punto specifico dell'irradiatore può essere influenzata dai fattori seguenti:

- le caratteristiche del fascio, ossia: energia degli elettroni, corrente media del fascio, ampiezza e uniformità della scansione;
- velocità del nastro trasportatore;

- composizione e densità del prodotto;
- composizione, densità e spessore del materiale situato tra la finestra di uscita e la porzione del prodotto in questione;
- distanza tra la finestra di uscita e il contenitore.

III.2.3.2. Mappatura delle dosi

I risultati della procedura di mappatura delle dosi devono fornire le dosi minime e massime assorbite nel prodotto e sulla superficie del contenitore per una determinata serie di parametri di irraggiamento, densità del prodotto e modello di carico.

Per la procedura di mappatura delle dosi, i dosimetri devono essere collocati fra strati di lamine di assorbente omogeneo (prodotto fittizio) o fra strati di prodotti rappresentativi di densità uniforme, in modo che si possano effettuare almeno dieci misurazioni nel raggio d'azione massimo degli elettroni. Devono essere applicati anche i requisiti di cui alla sezione III.2.2.2, lettere da b) a d).

IV. DOCUMENTAZIONE

- IV.1. I numeri dei contenitori ricevuti, irradiati e spediti devono essere coerenti tra loro e corrispondere alla relativa documentazione. Ogni eventuale discrepanza deve essere segnalata e corretta.
- IV.2. Per ogni lotto o consegna l'operatore dell'irradiatore deve certificare per iscritto la gamma di dosi ricevute da ciascun contenitore irradiato.
- IV.3. Le registrazioni dei dati relativi al trattamento e al controllo per ciascun lotto di irraggiamento devono essere controllate e firmate da un responsabile designato e conservate.
- IV.4. La documentazione relativa alla convalida/qualifica dell'irradiatore deve essere conservata per un anno dopo la data di scadenza o almeno per cinque anni a decorrere dalla data di rilascio dell'ultimo prodotto trattato dall'irradiatore, a seconda di quale dei due periodi sia più lungo.

V. TRATTAMENTO

V.1. Disposizioni generali

- V.1.1. I contenitori di irraggiamento devono essere riempiti secondo il modello o i modelli di carico stabilito/i durante la convalida.
- V.1.2. Durante il processo, la dose di radiazioni impartita ai contenitori di irraggiamento deve essere monitorata mediante procedure dosimetriche convalidate. Il rapporto fra tale dose e la dose assorbita dal prodotto all'interno del contenitore deve essere definito durante la convalida del processo e nell'ambito della qualifica dell'irradiatore.
- V.1.3. Gli indicatori di radiazioni devono essere impiegati come ausilio per distinguere i contenitori irradiati da quelli non irradiati, ma non devono essere il solo mezzo di differenziazione né servire come indicazione di un trattamento soddisfacente.
- V.1.4. Il trattamento di contenitori con carico misto all'interno della camera di irraggiamento deve essere limitato ai casi in cui si dimostra che la dose di radiazioni ricevuta dai singoli contenitori rimane entro i limiti specificati.

V.1.5. Qualora sia necessaria/o, per progettazione, più di un'esposizione o più di un passaggio per impartire la dose di radiazioni richiesta, questo requisito deve essere specificato nel quadro del contratto, compresi i dettagli riguardanti il periodo di tempo prestabilito. Eventuali interruzioni accidentali durante l'irraggiamento che richiedano il prolungamento dell'irraggiamento al di là delle specifiche stabilite nel contratto devono essere comunicate al committente, che porta le informazioni a conoscenza della persona qualificata.

V.1.6. I prodotti non irradiati devono essere sempre separati da quelli irradiati, utilizzando tra l'altro indicatori di radiazioni e locali adeguatamente progettati.

V.2. **Irradiatori gamma**

V.2.1. Per le modalità di trattamento continuo ⁽¹⁾ devono essere applicate le prescrizioni seguenti:

- (a) i dosimetri devono essere collocati in modo che almeno due siano sempre esposti all'irraggiamento;
- (b) deve essere fornita un'indicazione positiva della posizione corretta della sorgente e deve essere presente un sistema di interbloccaggio tra la posizione della sorgente e il movimento del nastro trasportatore. La velocità del nastro trasportatore deve essere continuamente monitorata e registrata.

V.2.2. Per le modalità a lotti ⁽²⁾ devono essere applicate le prescrizioni seguenti:

- (a) almeno due dosimetri devono essere esposti in posizioni corrispondenti alla posizione di dose minima;
- (b) il movimento della sorgente e i tempi di esposizione per ciascun lotto devono essere monitorati e registrati.

V.2.3. Per una determinata dose richiesta, il timer o la velocità del nastro trasportatore devono essere regolati in funzione del decadimento della sorgente e delle aggiunte di quest'ultima. Il periodo di validità di tali valori deve essere registrato e rispettato.

V.3. **Irradiatori a fascio di elettroni**

V.3.1. Un dosimetro deve essere collocato su ciascun contenitore.

V.3.2. È opportuno registrare continuamente la corrente media del fascio, l'energia degli elettroni, l'ampiezza della scansione e la velocità del nastro trasportatore, controllando che tali variabili, a eccezione della velocità del nastro trasportatore, siano comprese entro limiti predefiniti, stabiliti a norma della sezione III.2.1.

VI. CONVALIDA DEL PROCESSO

VI.1. Tramite la convalida del processo deve essere dimostrato che la somministrazione al prodotto della dose assorbita prevista permetterà di ottenere i risultati attesi.

VI.2. La convalida deve comprendere la mappatura delle dosi per determinare la distribuzione della dose assorbita all'interno del contenitore di irraggiamento con il prodotto collocato in posizione definita.

VI.3. La specifica del processo di irraggiamento deve comprendere almeno i punti seguenti:

- (a) una descrizione dettagliata del confezionamento del prodotto;
- (b) il modello o i modelli di carico del prodotto all'interno del contenitore di irraggiamento. Qualora fosse consentito introdurre nel contenitore di irraggiamento una miscela di prodotti, è necessario evitare che vi sia un sottodosaggio di prodotti compattati o che questi ne coprano altri meno compattati. Ciascuna disposizione di prodotti miscelati deve essere specificata e convalidata;

⁽¹⁾ Ai fini del presente allegato per «modalità di trattamento continuo» si intende un tipo di processo di irraggiamento in cui un sistema automatico trasporta i prodotti nella camera di irraggiamento, oltre la sorgente di irraggiamento esposta lungo un percorso definito e a velocità adeguata, e fuori dalla camera.

⁽²⁾ Ai fini del presente allegato per «modalità a lotti» si intende un tipo di processo di irraggiamento in cui il prodotto è disposto in punti fissi intorno alla sorgente di irraggiamento e non può essere caricato o scaricato mentre la sorgente di irraggiamento è esposta.

- (c) il modello di carico dei contenitori di irraggiamento intorno alla sorgente (modalità a lotti) o il percorso nella camera (modalità continua);
- (d) i limiti massimo e minimo della dose assorbita dal prodotto, nonché la relativa dosimetria di routine;
- (e) i limiti massimo e minimo della dose assorbita dal contenitore di irraggiamento e la relativa dosimetria di routine per monitorare tale dose assorbita;
- (f) altri parametri di processo, tra cui il ritmo delle dosi, la durata massima di esposizione, il numero di esposizioni, ecc.

Se l'irraggiamento è esternalizzato a terzi, nel contratto devono figurare le lettere d) ed e).

VII. MONITORAGGIO MICROBIOLOGICO

Il monitoraggio microbiologico è di responsabilità del fabbricante del medicinale veterinario. Il monitoraggio ambientale e quello della carica microbica (*bioburden*) prima dell'irraggiamento possono essere richiesti a seconda di quanto prevede l'autorizzazione all'immissione in commercio.

VIII. SUBAPPALTO

VIII.1. In caso di subappalto del trattamento per irraggiamento, il subappaltatore deve essere in possesso di un'adeguata autorizzazione alla fabbricazione.

VIII.2. Il fabbricante del medicinale veterinario è responsabile della qualità del prodotto, compreso il conseguimento dell'obiettivo di irraggiamento. Il subappaltatore per il processo di irraggiamento deve garantire che la dose di radiazioni richiesta dal fabbricante sia somministrata al contenitore di irraggiamento (ossia il contenitore più esterno in cui i prodotti sono irradiati).

ALLEGATO VIII

I. Modello per la conferma della fabbricazione parziale

[INTESTAZIONE DEL FABBRICANTE CHE HA SVOLTO L'ATTIVITÀ DI FABBRICAZIONE]

1. Nome del prodotto e descrizione della fase di fabbricazione (ad esempio compresse di paracetamolo, confezionamento primario in blister).
2. Numero del lotto.
3. Nome e indirizzo del sito in cui ha luogo la fabbricazione parziale.
4. Riferimento all'accordo scritto che specifica la ripartizione delle responsabilità tra le due parti (conformemente all'articolo 43).
5. Dichiarazione di conferma:

Il/La sottoscritto/a conferma con la presente che le fasi di fabbricazione indicate nell'accordo scritto di cui alla sezione 4 sono state effettuate nel pieno rispetto dei requisiti relativi alla buona pratica di fabbricazione applicabili nell'UE e dei termini descritti nell'accordo concluso con [committente/fabbricante che certifica e rilascia il lotto].
6. Nome della persona qualificata che conferma la fabbricazione parziale.
7. Firma della persona qualificata che conferma la fabbricazione parziale.
8. Data della firma.

II. Modello di certificato per il rilascio dei lotti

[INTESTAZIONE DEL FABBRICANTE CHE CERTIFICA E RILASCI IL LOTTO]

1. Nome, dosaggio/potenza, forma di dosaggio e dimensioni della confezione (identico al testo che figura sulla confezione del prodotto finito).
 2. Numero di lotto del prodotto finito.
 3. Nome del paese o dei paesi di destinazione del lotto, almeno quando si trovano all'interno dell'UE.
 4. Dichiarazione di certificazione:

Il/La sottoscritto/a certifica con la presente che tutte le fasi di fabbricazione di questo lotto di prodotto finito sono state effettuate nel pieno rispetto dei requisiti relativi alla buona pratica di fabbricazione applicabili nell'UE e dei requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio [da aggiungere solo in caso di esportazione del lotto: del paese/ dei paesi di destinazione].
 5. Nome della persona qualificata che certifica il lotto.
 6. Firma della persona qualificata che certifica il lotto.
 7. Data della firma.
-

ALLEGATO IX

PROVE DI RILASCIO IN TEMPO REALE E RILASCIO PARAMETRICO

I. PROVE DI RILASCIO IN TEMPO REALE

- I.1. Un approccio basato sulle prove di rilascio in tempo reale prevede una combinazione di monitoraggio e controlli in corso di fabbricazione che può sostituire le prove sul prodotto finale nel contesto del rilascio dei lotti. Questo approccio può essere attuato solo se l'autorizzazione all'immissione in commercio lo consente.
- I.2. Nel definire la strategia delle prove di rilascio in tempo reale si devono prendere in considerazione i criteri minimi seguenti:
- la misurazione e il controllo in tempo reale proposti per le pertinenti caratteristiche dei materiali e dei pertinenti parametri di processo in corso di fabbricazione devono costituire indicatori accurati delle corrispondenti caratteristiche del prodotto finito;
 - l'idoneità della combinazione delle pertinenti caratteristiche dei materiali valutati e dei controlli del processo a sostituire le prove sul prodotto finale deve essere dimostrata scientificamente;
 - le misurazioni di processo combinate (parametri di processo e caratteristiche dei materiali) ed eventuali altri dati di prova generati durante il processo di fabbricazione devono fornire una solida base per la decisione di rilascio dei lotti.
- I.3. Una strategia di prove di rilascio in tempo reale deve essere integrata e controllata nell'ambito del sistema di qualità farmaceutica, in particolare per quanto riguarda:
- (a) il personale: l'attuazione delle prove di rilascio in tempo reale richiede il contributo di un'équipe interfunzionale/multidisciplinare dotata di esperienza pertinente su argomenti quali l'ingegneria, l'analisi, la modellazione chemiometrica o la statistica;
 - (b) la strategia di controllo: nell'effettuare le prove di rilascio in tempo reale, è fondamentale assicurare la solidità dei controlli applicati durante il processo di fabbricazione e la loro idoneità a garantire la qualità del prodotto e l'uniformità della produzione. La strategia di controllo deve essere adattata lungo l'intero ciclo di vita alla luce delle conoscenze acquisite e conformemente ai principi di gestione dei rischi attinenti alla qualità;
 - (c) la gestione dei cambiamenti: i requisiti di cui all'articolo 26, paragrafo 3, sono particolarmente pertinenti nell'esecuzione delle prove di rilascio in tempo reale;
 - (d) la politica di convalida e qualifica: la qualifica e la convalida dei metodi analitici in linea ⁽¹⁾ e sulla linea ⁽²⁾ sono particolarmente importanti quando si effettuano prove di rilascio in tempo reale, soprattutto in caso di utilizzo di metodi analitici avanzati. Deve essere prestata particolare attenzione alla collocazione della sonda di campionamento all'interno delle attrezzature di fabbricazione;
 - (e) eventuali deviazioni o guasti del processo devono essere esaminate/i approfonditamente e qualsiasi tendenza negativa che indichi una variazione dello stato di controllo del processo, delle attrezzature o degli impianti deve essere oggetto di un adeguato follow-up;
 - (f) l'apprendimento continuo attraverso la raccolta e l'analisi dei dati durante il ciclo di vita di un prodotto è importante. I fabbricanti devono valutare scientificamente i dati (comprese le relative tendenze) per valutare le opportunità di migliorare la qualità e/o l'uniformità. Per l'attuazione delle modifiche si applica l'articolo 26, paragrafo 3.

⁽¹⁾ Le attrezzature per le prove sono integrate nella linea di processo, in cui l'analisi è attuata alle condizioni di processo. Dopo la misurazione, il campione continua ad avanzare lungo il flusso. È questo il metodo che si impiegava originariamente per l'analisi in tempo reale.

⁽²⁾ Il campione è estratto dalla linea di processo secondo una modalità statisticamente rappresentativa e introdotto nella zona di misurazione. Le condizioni di misurazione sono simili a quelle della linea di processo. Dopo la misurazione, il campione può essere eliminato come rifiuto o reintrodotta nella linea di processo.

I.4. Quando le prove di rilascio in tempo reale sono state approvate nell'autorizzazione all'immissione in commercio, questo approccio deve essere utilizzato di routine per il rilascio dei lotti e non può essere sostituito da prove sul prodotto finale (tranne in caso di modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio). Qualora i risultati delle prove di rilascio in tempo reale siano negativi oppure indichino una tendenza in tal senso, si deve procedere a un'indagine approfondita. I risultati dell'indagine devono essere presi in debita considerazione per decidere sul rilascio dei lotti (il rilascio può aver luogo solo se si accerta che il prodotto è conforme ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e alla buona pratica di fabbricazione). Le tendenze devono essere oggetto di un adeguato follow-up.

I.5. Le caratteristiche (ad esempio uniformità del contenuto) controllate indirettamente da prove di rilascio in tempo reale approvate devono figurare nel certificato di analisi per i lotti. Deve essere indicato il metodo approvato per le prove sul prodotto finale, e i risultati devono essere comunicati con la dicitura «Conforme se sottoposto a prova» corredata della nota a piè di pagina: «Controllato mediante prove di rilascio in tempo reale approvate».

II. RILASCIO PARAMETRICO

II.1. Il rilascio parametrico per i prodotti sterilizzati terminalmente è il rilascio di un lotto basato su un riesame dei parametri critici di controllo del processo anziché su prove di sterilità del prodotto finale. Devono essere applicate le prescrizioni di cui all'allegato 1 relative alla sterilizzazione terminale.

II.2. Una prova di sterilità del prodotto finale ha capacità limitate di rilevare la contaminazione, sia perché utilizza soltanto un modesto numero di campioni rispetto alle dimensioni complessive del lotto, sia perché i mezzi di coltura possono stimolare la crescita soltanto di alcuni microrganismi, ma non di tutti. Pertanto una prova di sterilità del prodotto finale offre solo l'opportunità di individuare gravi guasti del sistema di garanzia di sterilità (ossia un guasto che provoca la contaminazione di un gran numero di unità di prodotto oppure la contaminazione da parte di microrganismi specifici la cui crescita è sostenuta dai mezzi di coltura prescritti). Per contro i dati ricavati dai controlli in corso di fabbricazione (ad esempio il monitoraggio ambientale o della carica microbica (*bioburden*) pre-sterilizzazione del prodotto) e dal monitoraggio dei pertinenti parametri di sterilizzazione possono fornire informazioni più accurate e pertinenti a sostegno della garanzia di sterilità del prodotto.

II.3. Il rilascio parametrico può essere applicato ai prodotti sterilizzati nel rispettivo contenitore finale soltanto utilizzando calore umido, calore secco o radiazioni ionizzanti (rilascio dosimetrico), conformemente alle prescrizioni della Farmacopea europea. Inoltre il fabbricante deve avere buoni precedenti in materia di conformità alla buona pratica di fabbricazione e deve disporre di un solido programma di garanzia di sterilità per dimostrare l'uniformità del controllo e della comprensione del processo.

II.4. Il programma di garanzia di sterilità deve essere documentato e comprendere almeno l'identificazione e il monitoraggio dei parametri critici di processo, lo sviluppo e la convalida del ciclo dello sterilizzatore, la convalida dell'integrità del contenitore/della confezione, il controllo della carica microbica (*bioburden*), il programma di monitoraggio ambientale e gli aspetti pertinenti riguardanti il personale, i locali, le attrezzature e le utenze.

II.5. La gestione dei rischi, che è un aspetto essenziale del rilascio parametrico, deve concentrarsi sull'attenuazione dei fattori che aumentano il rischio di non riuscire a raggiungere e mantenere la sterilità in ciascuna unità di ogni lotto. Se si prende in considerazione un nuovo prodotto o processo per il rilascio parametrico, durante lo sviluppo del processo deve essere effettuata una valutazione dei rischi, comprendente se del caso una valutazione dei dati di produzione provenienti da prodotti esistenti. Se si prende in considerazione un prodotto o processo esistente, la valutazione dei rischi deve comprendere una valutazione dei dati storici.

II.6. Il personale che partecipa al processo di rilascio parametrico deve avere maturato un'esperienza nei settori seguenti: microbiologia, garanzia di sterilità, ingegneria, produzione e sterilizzazione. Le qualifiche, l'esperienza e la formazione del personale addetto al rilascio parametrico devono essere documentate.

II.7. Qualsiasi modifica proposta che può incidere sulla garanzia di sterilità deve essere trattata, conformemente all'articolo 26, paragrafo 3, da personale adeguato, qualificato ed esperto in materia di garanzia della sterilità.

- II.8. Deve essere elaborato un programma di monitoraggio della carica microbica (*bioburden*) pre-sterilizzazione per il prodotto e il materiale di confezionamento primario, a sostegno del rilascio parametrico. Il monitoraggio deve essere effettuato per ciascun lotto, e i punti di campionamento delle unità riempite prima della sterilizzazione si devono basare sullo scenario più pessimistico e devono essere rappresentativi del lotto. Eventuali organismi riscontrati devono essere identificati in modo da confermare che non si tratti di organismi sporigeni, potenzialmente più resistenti al processo di sterilizzazione.
 - II.9. Una misurazione adeguata dei parametri critici di processo durante la sterilizzazione rappresenta un requisito critico in un programma di rilascio parametrico. Le norme utilizzate per i dispositivi di misurazione del processo devono essere specificate e la taratura deve essere tracciabile secondo le norme nazionali o internazionali.
 - II.10. I parametri critici di processo devono essere stabiliti, definiti e sottoposti a una rivalutazione periodica. Gli intervalli operativi devono essere definiti sulla base del processo di sterilizzazione, della capacità del processo, dei limiti di tolleranza della taratura e della criticità dei parametri.
 - II.11. Il monitoraggio di routine dello sterilizzatore deve dimostrare che le condizioni convalidate necessarie per ottenere il processo specificato sono soddisfatte in ciascun ciclo. I processi critici devono essere specificamente monitorati durante la fase di sterilizzazione.
 - II.12. Si deve tenere un registro di sterilizzazione comprendente tutti i parametri critici di processo. Almeno due sistemi indipendenti devono controllare le registrazioni della sterilizzazione per verificarne la conformità alle specifiche. Tali sistemi possono essere costituiti da due persone o da un sistema informatico convalidato più una persona.
 - II.13. Una volta che il rilascio parametrico è stato approvato nell'ambito dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le decisioni relative al rilascio o al rigetto di un lotto devono basarsi sulle specifiche approvate e sul riesame dei dati dei controlli critici del processo. I controlli di routine dello sterilizzatore, le modifiche, le deviazioni, le attività di manutenzione non programmate e quelle programmate di routine devono essere registrati, valutati e approvati prima che i prodotti siano rilasciati per l'immissione sul mercato. Una prova di sterilità non può prevalere sulla non conformità alla specifica per il rilascio parametrico.
-