



2025/2091

27.10.2025

REGOLAMENT TA' IMPLIMENTAZZJONI TAL-KUMMISSJONI (UE) 2025/2091

tas-17 ta' Ottubru 2025

li jistabbilixxi prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji f'konformità mar-Regolament (UE) 2019/6 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill

(Test b'rilevanza għaž-ŻEE)

IL-KUMMISSJONI EWROPEA,

Wara li kkunsidrat it-Trattat dwar il-Funzjonament tal-Unjoni Ewropea,

Wara li kkunsidrat ir-Regolament (UE) 2019/6 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-11 ta' Diċembru 2018 dwar prodotti mediċinali veterinarji u li jhassar id-Direttiva 2001/82/KE ⁽¹⁾, u b'mod partikolari l-Artikolu 93(2) tiegħu,

Billi:

- (1) F'konformità mar-Regolament (UE) 2019/6, id-detenturi ta' awtorizzazzjoni tal-manifattura ("manifatturi") huma mehtieġa jikkonformaw ma' prassi tajba ta' manifattura. Il-konformità ma' prassi tajba ta' manifattura hija mehtieġa għall-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji fl-Unjoni, inkluża l-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji mahsuba għall-esportazzjoni, kif ukoll għall-importazzjonijiet ta' prodotti mediċinali veterinarji fl-Unjoni.
- (2) Il-Kummissjoni għandha tadotta prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji applikabbli fl-Unjoni. Il-prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji applikabbli fl-Unjoni jenhtieġ li tkompli tiġi allinjata mal-istandards internazzjonali rilevanti.
- (3) Il-manifattura ta' ċerti tipi ta' prodotti mediċinali veterinarji tehtieġ kunsiderazzjoni speċifika. Jenhtieġ li jiġu implimentati rekwiżiti addizzjonali fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji sterili u għall-manifattura asettika. Test tal-prodott finali għall-isterilità huwa limitat fil-kapaċità tiegħu li jindivdwa l-kontaminazzjoni. B'kuntrast ma' dan, id-data derivata mill-kontrolli ta' waqt il-proċess u mill-monitoraġġ tal-parametri ta' sterilizzazzjoni rilevanti tista' tipprovdi informazzjoni aktar preċiża u rilevanti biex tappoġġa l-assigurazzjoni tal-isterilità tal-prodott. Għaldaqstant, jenhtieġ li d-dipendenza unika fuq l-ittestjar finali għad-dimostrazzjoni tal-isterilità ma tkunx possibbli.
- (4) Jenhtieġ li jiġu implimentati wkoll rekwiżiti addizzjonali fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi u immunoloġiċi, inklużi miżuri għall-protezzjoni tal-haddiema u tal-ambjent, kif ukoll rekwiżiti speċifiċi ta' kwalità u traċċabbiltà rigward l-użu ta' materjali ta' oriġini bijoloġika. F'każijiet fejn ikun hemm proċess kontinwu mill-akkwist jew l-iżolament tas-sustanza attiva minn sors bijoloġiku sal-manifattura tal-prodott lest (eż. prodotti mediċinali veterinarji li jikkonsistu f'ċelloli, vaċċini bbażati fuq il-virusi jew fagi), ir-rekwiżiti ta' prassi tajba ta' manifattura għas-sustanzi attivi jenhtieġ li ma japplikawx; minflok, ir-rekwiżiti stabbiliti f'dan ir-Regolament jenhtieġ li japplikaw għall-proċess kollu tal-manifattura. Madankollu, dan ir-Regolament jenhtieġ li ma japplikax għall-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi inattivati li huma manifatturati minn patogeni u antiġeni miksuba minn annimal jew annimali f'unità epidemjoloġika u użati għat-trattament ta' dak l-annimal jew daww l-annimali fl-istess unità epidemjoloġika jew għat-trattament ta' annimal jew annimali f'unità li għandha rabta epidemjoloġika kkonfermata.
- (5) Il-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji erbali, prodotti mediċinali veterinarji mahsuba għall-inkorporazzjoni f'għalf medikat, prodotti mediċinali veterinarji ektoparassitiċi għall-applikazzjoni esterna, kremi u ingwenti likwidi, gassijiet mediċinali u prodotti mediċinali veterinarji b'doża mkejlja f'aerosol taht pressjoni għall-inalazzjoni tehtieġ kunsiderazzjoni speċifika. Huwa għalhekk mehtieġ li jiġu stabbiliti ċerti aġġustamenti għar-rekwiżiti ta' prassi tajba ta' manifattura jew, meta xieraq, rekwiżiti addizzjonali għal daww il-prodotti.

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

- (6) Il-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji omeopatiċi soġġetti għal proċedura ta' reġistrazzjoni skont l-Artikolu 86(1) tar-Regolament (UE) 2019/6 għandha tikkonforma ma' prassi tajba ta' manifattura. Ir-rekwiżiti stabbiliti f'dan ir-Regolament jenhtieg li japplikaw adattati għall-fatt li tali prodotti ma għandhomx awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. Għaldaqstant, ir-referenzi għat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni jenhtieg li, għal dawn il-prodotti, jinftehm bħala li jirreferu għat-termini tar-reġistrazzjoni.
- (7) F'konformità mar-Regolament (UE) 2019/6, iċ-ċertifikati ta' prassi tajba ta' manifattura għandhom jinharġu meta tintwera l-konformità mar-rekwiżiti stabbiliti f'dan ir-Regolament. Sabiex jiġi evitat li titqiegħed kwalunkwe restrizzjoni fuq l-iżvilupp ta' kwalunkwe kuncett ġdid jew teknoloġija ġdida, jenhtieg li l-manifatturi jithallew jimplimentaw approċċi alternattivi għal dawk stabbiliti f'dan ir-Regolament biss jekk ikunu jistgħu juru li l-approċċ alternattiv huwa kapaċi jilhaq l-istess objettivi u li l-kwalità, is-sikurezza u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju kif ukoll il-konformità tiegħu mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni huma żgurati.
- (8) Prassi tajba ta' manifattura jenhtieg li tapplika matul iċ-ċiklu tal-ħajja tal-prodott mediċinali veterinarju, inkluż it-trasferiment tat-teknoloġija u sal-waqfien tal-produzzjoni.
- (9) Sabiex il-manifattur ikun jista' jikkonforma ma' prassi tajba ta' manifattura, hija meħtieġa l-kooperazzjoni bejn il-manifattur u d-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. Meta l-manifattur u d-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni jkunu entitajiet legali differenti, l-obbligi tal-manifattur u tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni fil-konfront ta' xulxin jenhtieg li jiġu speċifikati fi ftehim tekniku bejniethom.
- (10) Jenhtieg li l-manifatturi jiżguraw li l-prodotti jkunu tajbin għall-użu maħsub tagħhom, jikkonformaw mar-rekwiżiti tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u ma johlqux riskji għall-annimali ttrattati jew għall-utent minhabba kwalità inadegwata. Sabiex jintlaħaq dan l-oġġettiv, jenhtieg li l-manifatturi jimplimentaw sistema komprensiva tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika.
- (11) Permezz ta' rieżamijiet tal-kwalità tal-prodotti, jenhtieg li l-manifatturi jivverifikaw il-konsistenza tal-proċessi eżistenti, l-adegwatezza tal-ispeċifikazzjonijiet attwali, jidentifikaw ix-xejriet, u jidentifikaw it-titjib tal-prodotti u tal-proċessi. Meta xieraq, l-eżitu ta' tali rieżamijiet jenhtieg li jwassal għall-implimentazzjoni ta' miżuri korrettivi jew preventivi. Jenhtieg li jitwettqu wkoll awtospezzjonijiet regolari biex tiġi vverifikata l-effettività tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika.
- (12) Sabiex tiġi żgurata l-kwalità tal-prodotti mediċinali veterinarji, jenhtieg li l-manifatturi jkollhom għadd adegwat ta' persunal kompetenti b'responsabbiltajiet ċari. Jenhtieg li l-persunal jingħata tħriġ inizjali u kontinwu rilevanti għall-kompiti assenjati.
- (13) Sabiex tiġi żgurata l-kwalità tal-prodotti mediċinali veterinarji, jenhtieg li l-manifatturi jkollhom bini u tagħmir xierqa għall-manifattura u l-kontroll tal-prodotti mediċinali veterinarji kif ukoll postijiet xierqa għall-ħżin ta' materjali u prodotti. Jenhtieg li tali bini u tagħmir jinżammu b'mod adegwat. Jenhtieg li l-kwalifika u l-validazzjoni tal-bini u t-tagħmir, inklużi l-utilitajiet u s-sistemi użati matul il-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji, jiġu stabbiliti bħala rekwiżit bażiku ta' prassi tajba ta' manifattura.
- (14) Sabiex tiġi żgurata l-kwalità tal-prodotti mediċinali veterinarji, jenhtieg li l-manifatturi jiżguraw li jinżammu l-istandards xierqa tal-iġjene f'kull hin matul il-proċess tal-manifattura.
- (15) Jenhtieg li tiġi stabbilita sistema komprensiva ta' dokumentazzjoni bħala komponent ewlieni tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika. Jenhtieg li s-sistema ta' dokumentazzjoni tiżgura li jiġu stabbiliti l-istruzzjonijiet u l-ispeċifikazzjonijiet xierqa, inklużi l-kontrolli u l-proċeduri ta' monitoraġġ rilevanti, bl-għan li tiġi żgurata l-kwalità tal-prodotti mediċinali veterinarji u l-konformità mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. Barra minn hekk, is-sistema ta' dokumentazzjoni jenhtieg li tiżgura li l-attivitajiet kollha li, direttament jew indirettament, jistgħu jaffettwaw il-kwalità tal-prodotti mediċinali veterinarji jiġu rreġistrati kif xieraq u li l-integrità tad-data tinżamm matul il-perjodu ta' żamma rilevanti.
- (16) Permezz tal-validazzjoni tal-proċess, jenhtieg li l-manifatturi jiżguraw li l-aspetti kritiċi tal-proċess tal-manifattura jiġu kkontrollati kif xieraq u li tiġi żgurata produzzjoni konsistenti f'konformità mar-rekwiżiti tal-kwalità stabbiliti fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

- (17) Jenhtieg li jigu stabbiliti rekwiżiti li jikkonċernaw l-immaniġġjar tal-materjali u tal-prodotti, il-kwalifika tal-fornituri, il-prevenzjoni tal-kontaminazzjoni kroċjata u l-operazzjonijiet tal-imballaġġ.
- (18) Jenhtieg li jigu implimentati proċeduri ta' kontroll tal-kwalità biex jiġi żgurat li l-materjali ma jiġux rilaxxati għall-użu u li l-prodotti ma jiġux rilaxxati għall-provvista sakemm il-kwalità tagħhom tkun giet ivverifikata. Bħala tali, il-kontroll tal-kwalità jenhtieg li jinkludi l-kampjunar, l-ispeċifikazzjonijiet u l-ittestjar, kif ukoll miżuri organizzattivi, dokumentazzjoni u proċeduri ta' rilaxx.
- (19) Il-kampjunar korrett huwa essenzjali biex tiġi żgurata l-kwalità tal-prodotti mediċinali veterinarji. Il-kampjuni ta' referenza u l-kampjuni miżmuma jenhtieg li jinżammu bħala rekord tal-lott tal-prodott lest jew tal-lottijiet tal-materjali użati fil-manifattura tal-prodott mediċinali veterinarju u għall-valutazzjoni fil-każ tal-investigazzjonijiet tal-kwalità.
- (20) Sabiex tiġi żgurata l-kwalità tal-prodotti mediċinali veterinarji u l-konformità mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni, jenhtieg li l-manifatturi jwettqu testijiet tar-rilaxx tal-lott u kontrolli ta' waqt il-proċess. Jenhtieg li jiġi implimentat programm ta' stabbiltà kontinwu wkoll.
- (21) L-ittestjar f'linja reali u l-ittestjar tar-rilaxx parametrik u jenhtieg li jkun aċċettabbli taħt ċerti kundizzjonijiet.
- (22) Jenhtieg li jigu stabbiliti dettalji dwar il-proċess ta' ċertifikazzjoni mill-persuna kwalifikata u r-rilaxx tal-lott. Fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji manifatturati barra mill-Unjoni, il-proċess ta' ċertifikazzjoni jenhtieg li jitqies bħala l-aħħar pass fil-proċess tal-manifattura li jippreċedi t-tqeghid attwali fis-suq.
- (23) Sabiex jiġi żgurat li l-użu ta' sistemi kompjuterizzati ma jżid ir-riskji għall-kwalità tal-prodotti mediċinali veterinarji, jenhtieg li jigu stabbiliti ċerti rekwiżiti għall-użu ta' tali sistemi.
- (24) Sabiex jiġi żgurat li l-esternalizzazzjoni ta' attivitajiet relatati mal-manifattura u l-kontroll ta' prodotti mediċinali veterinarji ma jżid ir-riskji għall-kwalità tal-prodott, jenhtieg li jigu stabbiliti ċerti rekwiżiti. B'mod partikolari, l-esternalizzazzjoni jenhtieg li ssir bil-miktub u jenhtieg li jkun hemm delineazzjoni ċara tar-responsabbiltajiet ta' kull parti.
- (25) Sabiex jiġi żgurat li l-problemi ta' kwalità jiġu identifikati u indirizzati malajr, jenhtieg li l-manifatturi jistabbilixxu sistema biex jiġu rreġistrati u investigati difetti suspettati fil-kwalità u lmenti relatati mal-kwalità. Barra minn hekk, jenhtieg li jigu stabbiliti proċeduri biex jiġu trattati s-sejhiet lura.
- (26) Jenhtieg li jigu stabbiliti rekwiżiti speċifiċi għall-użu tar-radjazzjoni jonizzanti fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji.
- (27) Filwaqt li r-rekwiżiti ta' prassi tajba ta' manifattura stabbiliti f'dan ir-Regolament jibqgħu allinjati mar-rekwiżiti applikabbli skont id-Direttiva 2001/82/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill^(*), jenhtieg li jingħata żmien lill-awtoritajiet kompetenti u lill-partijiet ikkonċernati kkonċernati biex isiru familjari mad-dispożizzjonijiet ta' dan ir-Regolament. Għaldaqstant, jenhtieg li l-applikazzjoni tiegħu tiġi differita.
- (28) Il-miżuri previsti f'dan ir-Regolament huma f'konformità mal-opinjoni tal-Kumitat Permanenti dwar il-Prodotti Mediċinali Veterinarji,

(*) Id-Direttiva 2001/82/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill 2001/82/KE tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-kodiċi tal-Komunità rigward il-prodotti mediċinali veterinarji (ĠU L 311, 28.11.2001, p. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

ADOTTAT DAN IR-REGOLAMENT:

KAPITOLU I

DISPOŻIZZJONIJIET ĠENERALI

Artikolu 1

Suġġett u kamp ta' applikazzjoni

1. Dan ir-Regolament jistabbilixxi r-rekwiżiti għal prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji.
2. Il-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji sterili u l-manifattura asettika għandhom jikkonformaw mar-rekwiżiti addizzjonali stabbiliti fl-Anness I.
3. Il-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi u immunoloġiċi għandha tikkonforma mar-rekwiżiti addizzjonali stabbiliti fl-Anness II. Madankollu, dan ir-Regolament ma għandux japplika għall-prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi inattivati li huma manifatturati minn patoġeni u antigeni miksuba minn annimal jew annimali f'unità epidemjoloġika u użati għat-trattament ta' dak l-annimal jew daww l-annimali fl-istess unità epidemjoloġika jew għat-trattament ta' annimal jew annimali f'unità li għandha rabta epidemjoloġika kkonfermata.
4. Ir-rekwiżiti addizzjonali u l-adattamenti speċifiċi għar-rekwiżiti stabbiliti f'dan ir-Regolament huma stabbiliti fl-Anness III għall-prodotti mediċinali veterinarji li ġejjin:
 - (a) prodotti mediċinali veterinarji erbali;
 - (b) prodotti mediċinali veterinarji maħsuba għall-inkorporazzjoni f'għalf medikat;
 - (c) prodotti mediċinali veterinarji ektoparassitiċi għal applikazzjoni esterna;
 - (d) kremi u ingwenti likwidi;
 - (e) gassijiet mediċinali;
 - (f) prodotti b'doża mkejla f'aerosol taht pressjoni għall-inalazzjoni.
5. Filwaqt li l-issodisfar tar-rekwiżiti stabbiliti f'dan ir-Regolament juri konformità ma' prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji, jistgħu jiġu implimentati approċċi alternattivi għar-rekwiżiti previsti f'dan ir-Regolament meta jkun debitament ġustifikat li l-approċċ alternattiv ikun kapaċi jilhaq l-istess objettivi u li l-kwalità, is-sikurezza u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju kkonċernat u l-konformità mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni jkun u żgurati.

Artikolu 2

Definizzjonijiet

Għall-finijiet ta' dan ir-Regolament, għandhom japplikaw id-definizzjonijiet li ġejjin:

- (1) "sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika" tfisser is-somma totali tal-miżuri implimentati bhala parti mill-proċess tal-manifattura biex jiġi żgurat li l-prodotti mediċinali jkunu tal-kwalità mehtieġa għall-użu maħsub tagħhom;
- (2) "ġestjoni tar-riskji għall-kwalità" tfisser proċess sistematiku, applikat kemm b'mod proattiv kif ukoll b'mod retrospettiv, għall-valutazzjoni, għall-kontroll, għall-komunikazzjoni u għar-rieżami tar-riskji għall-kwalità ta' prodott mediċinali veterinarju tul iċ-ċiklu tal-hajja tal-prodott;
- (3) "sit tal-manifattura" tfisser sit li huwa involut fi kwalunkwe wahda mill-attivitàjiet li għalihom hija mehtieġa awtorizzazzjoni tal-manifattura f'konformità mal-Artikolu 88(1) tar-Regolament (UE) 2019/6;

- (4) “lott” tfisser kwantità definita ta’ materjali jew prodott li tghaddi mill-istess proċess(i) sabiex tkun mistennija li tkun omogenja. Għall-kontroll tal-prodott lest, lott ta’ prodott mediċinali veterinarju jinkludi l-unitajiet kollha ta’ forma farmaċewtika li huma magħmula mill-istess massa inizjali ta’ materjali u għaddew minn serje unika ta’ operazzjonijiet ta’ manifattura jew operazzjoni unika ta’ sterilizzazzjoni jew, fil-każ ta’ proċess ta’ produzzjoni kontinwu, l-unitajiet kollha manifatturati f’perjodu ta’ żmien partikolari. Fil-każ ta’ manifattura kontinwa, lott jikkorrispondi għal frazzjoni definita tal-produzzjoni, ikkaratterizzata mill-omogeneità maħsuba tiegħu;
- (5) “prodott bl-ingrossa” tfisser kwalunkwe prodott li jkun lesta l-istadji kollha tal-ipproċessar sa, iżda mhux inkluż, l-imballaġġ finali;
- (6) “prodott intermedju” tfisser materjal parzjalment ipproċessat li jrid jgħaddi minn passi ulterjuri tal-manifattura qabel ma jsir prodott bl-ingrossa;
- (7) “prodott lest” tfisser prodott mediċinali veterinarju li jkun għadda mill-istadji kollha tal-produzzjoni, inkluż l-imballaġġ fil-kontenitur finali tiegħu;
- (8) “imballaġġ” tfisser l-operazzjonijiet kollha, inkluż il-mili (bl-eċċezzjoni tal-mili sterili) u t-tikkettar, li prodott bl-ingrossa jrid jgħaddi minnhom sabiex isir prodott lest;
- (9) “materjal tal-imballaġġ” tfisser kwalunkwe materjal użat fl-imballaġġ ta’ prodott mediċinali veterinarju, eskluż kwalunkwe imballaġġ ta’ barra użat għat-trasport jew għall-vjeġġ. Il-materjal tal-imballaġġ jista’ jkun relatat mal-imballaġġ immedjat jew mal-imballaġġ ta’ barra;
- (10) “kontrolli ta’ waqt il-proċess” tfisser il-verifiki mwettqa matul il-produzzjoni sabiex jiġi mmonitorjat u, jekk ikun meħtieġ, aġġustat il-proċess biex jiġi żgurat li l-prodott jikkonforma mal-ispeċifikazzjonijiet meħtieġa. Il-monitoraġġ ambjentali u l-kontrolli tat-tagħmir huma parti mill-kontrolli ta’ waqt il-proċess;
- (11) “kwalifika” tfisser il-proċess biex jintwera li l-entitajiet, il-bini, it-tagħmir, l-utilitajiet, is-sistemi jew il-materjali huma adattati għall-kompitu maħsub u jistgħu jwasslu l-eżiti mistennija;
- (12) “validazzjoni” tfisser il-proċess biex jintwera li metodu jew proċess huwa adattat għall-użu maħsub tiegħu;
- (13) “kampjun ta’ referenza” tfisser kampjun ta’ lott ta’ materjali użati fil-manifattura ta’ prodott mediċinali veterinarju jew prodott lest li jinħażen bl-għan li jiġi analizzat jekk tinqala’ l-htieġa matul il-hajja fuq l-ixkaffa tal-lott ikkonċernat;
- (14) “kampjun miżmum” tfisser kampjun ta’ unità kompletament imballata minn lott ta’ prodott lest li jinħażen għal finijiet ta’ identifikazzjoni;
- (15) “riproċessar” tfisser it-trattament ta’ lott ta’ prodott kollu jew parti minnu ta’ kwalità inaċċettabbli minn stadju definit ta’ produzzjoni sabiex il-kwalità tiegħu tkun tista’ ssir aċċettabbli permezz ta’ operazzjoni addizzjonali wahda jew aktar;
- (16) “żona” tfisser spazju. Sett speċifiku ta’ kmamar f’bini assoċjat mal-manifattura ta’ prodott wiehed jew aktar li jkollu unità komuni għall-immaniġġjar tal-arja jitqies bhala zona wahda;
- (17) “żona nadifa” tfisser zona mfassla, miżmuma u kkontrollata biex tipprevjeni l-kontaminazzjoni partikolata u mikrobijoloġika;
- (18) “żona kontenuta” tfisser zona li hija mfassla (inklużi l-immaniġġjar u l-filtrazzjoni tal-arja), miżmuma u kkontrollata sabiex tiġi evitata l-kontaminazzjoni tal-ambjent estern minn aġenti bijoloġiċi jew aġenti ohra;
- (19) “żona segregata” tfisser zona f’sit tal-manifattura li għandha hżin separat, sett tal-produzzjoni separat b’HVAC separat (shana, ventilazzjoni u arja kundizzjonata), tagħmir iddedikat riżervat biss għall-produzzjoni ta’ tip wiehed ta’ prodott bi profil tar-riskju speċifiku u restrizzjonijiet fuq il-moviment tal-persunal u tat-tagħmir;

- (20) “airlock” tfisser spazju magħluq b’bibien imsakkra, mibni sabiex iżomm il-kontroll tal-pressjoni tal-arja bejn kmamar li jmissu ma’ xulxin (generalment bi standards differenti ta’ ndafa tal-arja). L-intenzjoni ta’ airlock hija li jiġi prekluz id-dhul ta’ materja partikolata u kontaminazzjoni tal-mikroorganizmi minn zona inqas ikkontrollata. Bokkapport passagg għandu l-istess tifsira bħal “airlock” iżda tipikament ikun ta’ daqs iżgħar;
- (21) “sistema magħluqa” tfisser sistema mfassla u mhaddma b’tali mod li jiġi evitat l-esponiment tal-prodott jew tal-materjal għall-ambjent tal-kamra. Il-materjali jistgħu jiġu introdotti f’sistema magħluqa, iżda ż-żieda trid issir b’tali mod li jiġi evitat l-esponiment tal-prodott għall-ambjent tal-kamra (eż. permezz ta’ konnetturi sterili jew sistemi ta’ fużjoni). Jista’ jkun meħtieġ li tinfetħ sistema magħluqa (eż. biex jiġi installat filtru jew biex issir konnessjoni) iżda tiġi rritornata fi stat magħluq permezz ta’ stadju ta’ sanitizzazzjoni jew sterilizzazzjoni qabel l-użu tal-proċess;
- (22) “kontaminazzjoni kroċjata” tfisser il-kontaminazzjoni ta’ materjal jew prodott ma’ materjal jew prodott ieħor;
- (23) “iżolatur” tfisser kompartment li jista’ jkun soġġett għal bijodekontaminazzjoni interna riproducibbli, b’zona tax-xogħol interna li tissodisfa l-kundizzjonijiet tal-grad A li tipprovdi iżolament kontinwu u mhux kompromess tal-intern tagħha mill-ambjent estern (eż. l-arja ta’ kamra nadifa tal-madwar u l-persunal). Hemm żewġ tipi ewlenin ta’ iżolaturi:
- (a) sistemi ta’ iżolatur magħluqa, li jeskludu l-kontaminazzjoni esterna tal-intern tal-iżolatur billi jwettqu trasferiment ta’ materjal permezz ta’ konnessjoni asettika ma’ tagħmir awżiljarju, aktar milli l-użu ta’ fethiet għall-ambjent tal-madwar. Is-sistemi magħluqa jibqgħu ssigillati matul l-operazzjonijiet kollha;
 - (b) sistemi ta’ iżolatur miftuħa, li huma mfassla biex jippermettu d-dhul jew il-ħruġ kontinwu jew semikontinwu ta’ materjali matul l-operazzjonijiet permezz ta’ fetha waħda jew aktar. Il-fethiet jitfasslu (eż. bl-użu ta’ pressjoni żejda kontinwa) biex jiġi eskluż id-dhul ta’ kontaminant estern fl-iżolatur;
- (24) “manifattura ta’ kampanja” tfisser il-manifattura ta’ serje ta’ lottijiet tal-istess prodott f’sekwenza f’perjodu ta’ żmien partikolari segwita minn aderenza stretta ma’ miżuri ta’ kontroll stabbiliti minn qabel, qabel it-trasferiment għal prodott ieħor. L-użu tal-istess tagħmir għal prodotti distinti huwa possibbli fil-manifattura ta’ kampanja dment li jiġu applikati miżuri xierqa ta’ kontroll;
- (25) “ipproċessar/manifattura asettiku” tfisser attivitajiet ta’ pproċessar jew manifattura mwettqa f’kundizzjonijiet li jipprevjenu l-kontaminazzjoni;
- (26) “kwarantina” tfisser l-iżolament – fiżikament jew b’mezzi effettivi oħra – ta’ materjali, prodotti intermedji, bl-ingrossa jew lesti sakemm tittiehed deċiżjoni dwar ir-rilaxx jew ir-rifjut tagħhom;
- (27) “rikonċiljazzjoni” tfisser tqabbil, b’kunsiderazzjoni xierqa għall-varjazzjoni normali, bejn l-ammont ta’ prodott jew materjali teoretikament u realment prodotti jew użati;
- (28) “approċċ tal-bracketing” tfisser approċċ b’tali mod li l-estremittajiet ta’ ċerti fatturi predeterminati biss jiġu ttestjati jew invalidati. It-fassil jassumi li l-validazzjoni ta’ kwalunkwe livell intermedju hija koperta mit-testijiet jew mill-validazzjoni tal-estremittajiet;
- (29) “approċċ tal-matrixing” tfisser approċċ fejn subsett tan-numru totali ta’ kampjuni possibbli għall-kombinazzjonijiet kollha ta’ fatturi jiġi ttestjat f’punt ta’ żmien speċifikat u subsett ieħor ta’ kampjuni jiġi ttestjat għall-kombinazzjonijiet kollha ta’ fatturi f’punt ta’ żmien sussegwenti. Ir-riżultati ta’ kull subsett ta’ kampjuni huma preżunti li huma rappreżentattivi għall-kampjuni kollha f’punt ta’ żmien partikolari;
- (30) “iffirmat” tfisser ir-rekord tal-individwu li wettaq azzjoni jew rieżami partikolari. Dan ir-rekord jista’ jkun inizjali, firma shiħa bl-idejn, sigill personali, jew firma elettronika avvanzata kif definit fl-Artikolu 3(11) tar-Regolament (UE) Nru 910/2014 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill ⁽³⁾.

⁽³⁾ Ir-Regolament (UE) Nru 910/2014 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-23 ta’ Lulju 2014 dwar l-identifikazzjoni elettronika u s-servizzi fiduċjarji għal transazzjonijiet elettroniċi fis-suq intern u li jhassar id-Direttiva 1999/93/KE (ĠU L 257, 28.8.2014, p. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

Artikolu 3

Rwol tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni fir-rigward tal-prassi tajba ta' manifattura

1. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għandu jiżgura li l-ispeċifikazzjonijiet u l-istruzzjonijiet sottomessi lill-manifattur ikunu f'konformità mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. Il-bidliet fl-ispeċifikazzjonijiet jew fl-istruzzjonijiet mehtieġa għall-konformità ma' varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għandhom jiġu nnotifikati minnufih lill-manifattur.
2. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għandu jikkomunika malajr lill-manifattur kwalunkwe informazzjoni li tkun rilevanti għall-proċess tal-manifattura, kif ukoll kwalunkwe informazzjoni rilevanti li jista' jkollha impatt fuq il-kwalità, is-sikurezza u l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju. Min-naħa tiegħu, il-manifattur għandu jinforma lid-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni bi kwalunkwe informazzjoni li tingabar fil-kuntest tal-attivitajiet tal-manifattura u li tkun rilevanti għall-kwalità, is-sikurezza jew l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju.
3. Meta d-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni jkun entità differenti mill-manifattur, hu jew hija għandu/għandha jevalwa/tevalwa r-riżultati tar-rieżami tal-kwalità tal-prodott imsemmi fl-Artikolu 6 jivvaluta jekk għandhiex tiġi implimentata kwalunkwe miżura xierqa.
4. L-obbligi tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u tal-manifattur u fil-konfront ta' xulxin għandhom jiġu definiti bil-miktub.

KAPITOLU II

SISTEMA TAL-ĠESTJONI TAL-KWALITÀ FARMAĊEWTIKA

Artikolu 4

Implimentazzjoni ta' sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika

1. Il-manifatturi għandu jkollhom fis-seħh sistema komprensiva tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika mfassla biex tiżgura l-kwalità tal-prodotti mediċinali veterinarji.
2. Il-konformità ma' prassi tajba ta' manifattura u t-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għandhom ikunu parti essenzjali mis-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika.

Artikolu 5

Rekwiziti tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika

1. It-tfassil tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika għandu jkun ibbażat fuq il-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskju li ġejjin:
 - (a) l-evalwazzjoni tar-riskji għall-kwalità tkun ibbażata fuq għarfien xjentifiku, esperjenza bil-proċess u fl-aħħar mill-aħħar rabtiet mal-protezzjoni tal-utent u s-sikurezza tal-annimali ttrattati;
 - (b) il-livell tal-isforz, il-formalità u d-dokumentazzjoni tal-proċess tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità huwa proporzjonat mal-livell tar-riskju.
2. Filwaqt li xi aspetti jistgħu jkunu mifruxa mal-kumpanija kollha, is-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika għandha tiġi żviluppata u implimentata fil-livell tas-sit.
3. Id-daqs tal-kumpanija u l-komplessità tal-attivitajiet rilevanti għandhom jitqiesu fl-iżvilupp ta' sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika jew fil-modifika ta' wahda eżistenti. Il-manigment superjuri għandu jkollu r-responsabbiltà aħharja li jiżgura l-effettività tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika u, għal dak l-għan, għandu jiżgura li jiġu allokati riżorsi xierqa.
4. Is-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika għandha tiġi ddokumentata kif xieraq u l-effettività tagħha għandha tiġi mmonitorjata.

5. Is-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika għandha tiżgura li:
- (a) ikun hemm għadd adegwat ta' persunal bil-kwalifiki meħtieġa u taħriġ adegwat u jkun hemm allokazżjoni ċara tar-responsabbiltajiet, inklużi r-responsabbiltajiet maniġerjali;
 - (b) il-bini u t-tagħmir ikunu adattati għall-użu maħsub u jinżammu kif xieraq;
 - (c) ikun hemm sistema ta' dokumentazzjoni adegwata li tiżgura li jiġu stabbiliti speċifikazzjonijiet xierqa għall-materjali użati fil-manifattura tal-prodott mediċinali veterinarju, il-prodott intermedju, il-prodott bl-ingrossa u l-prodott lest, li l-proċeduri tal-produzzjoni u tal-kontroll tal-kwalità jkunu definiti b'mod ċar, u li jinżammu rekords xierqa;
 - (d) jiġu stabbiliti arrangamenti għall-għażla u l-monitoraġġ tal-fornituri;
 - (e) il-proċess tal-manifattura jiġi rieżaminat b'mod sistematiku biex jiġi żgurat li jkun kapaċi jwassal b'mod konsistenti prodott tal-kwalità meħtieġa f'konformità mal-ispeċifikazzjonijiet rilevanti u t-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni;
 - (f) jitwettqu kontrolli xierqa fuq prodotti intermedji u kwalunkwe kontrolli u validazzjonijiet oħra ta' waqt il-proċess;
 - (g) il-prodotti mediċinali veterinarji ma jinbiegħux jew ma jiġux fornuti qabel ma persuna kwalifikata tkun iċċertifikat li kull lott ta' produzzjoni għe prodott u kkontrollat f'konformità mar-rekwiżiti tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u f'konformità ma' prassi tajba ta' manifattura;
 - (h) ir-riżultati tal-monitoraġġ tal-prodott u tal-proċess jitqiesu fil-kuntest tar-rilaxx tal-lott u fl-investigazzjoni tad-devjazzjonijiet;
 - (i) difetti fil-kwalità, devjazzjonijiet u problemi oħra jew avvenimenti mhux tas-soltu li jista' jkollhom impatt fuq il-kwalità tal-prodott mediċinali veterinarju jiġu identifikati malajr kemm jista' jkun, il-kawżi investigati, u jittiehdu miżuri korrettivi u/jew preventivi xierqa. L-effettività ta' tali miżuri għandha tiġi mmonitorjata u vvalutata;
 - (j) jiġu stabbiliti arrangamenti għall-evalwazzjoni prospettiva tal-bidliet ipplanati u l-approvazzjoni tagħhom qabel l-implimentazzjoni tagħhom filwaqt li jitqiesu r-rekwiżiti regolatorji applikabbli, kif ukoll għall-evalwazzjoni tal-bidliet implimentati (kontroll tat-tibdil);
 - (k) jiġu implimentati proċessi biex tiġi żgurata ġestjoni adegwata tal-attivitajiet esternalizzati;
 - (l) l-għarfien relatat mal-prodott u l-manifattura tiegħu jiġi ġestit kif xieraq matul iċ-ċiklu tal-hajja tal-prodott mediċinali veterinarju u b'mod partikolari fil-kuntest tat-trasferiment tal-attivitajiet u l-implimentazzjoni ta' bidliet fil-proċess tal-manifattura jew fil-proċeduri ta' kontroll;
 - (m) hemm proċess ta' awtospezzjoni u/jew awditu tal-kwalità li jivvaluta regolarment l-effettività tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika.

Artikolu 6

Rieżamijiet tal-kwalità tal-prodotti

1. Ir-rieżamijiet tal-kwalità tal-prodotti għandhom jitwettqu u jiġu ddokumentati kull sena għal kull prodott mediċinali veterinarju, filwaqt li jitqiesu r-rieżamijiet preċedenti, u għandhom jinkludu mill-inqas rieżami tal-elementi li ġejjin:
- (a) materjali użati fil-proċess tal-manifattura, speċjalment dawk minn sorsi godda;
 - (b) it-traċċabbiltà tal-katina tal-provvista ta' sustanzi attivi;
 - (c) il-kontrolli kritiċi ta' waqt il-proċess u r-riżultati tal-prodott lest;
 - (d) il-lottijiet kollha li naqsu milli jissodisfaw l-ispeċifikazzjoni(jiet) stabbilita/i u l-investigazzjoni tagħhom;
 - (e) devjazzjonijiet jew nuqqasijiet ta' konformità sinifikanti, l-investigazzjoni tagħhom, u l-effettività tal-azzjonijiet korrettivi u preventivi meħuda li jirriżultaw;
 - (f) bidliet imwettqa fil-proċess tal-manifattura jew fil-metodi analitiċi;
 - (g) varjazzjonijiet fit-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni li jaffettwaw il-kwalità li ġew sottomessi, mogħtija jew irrifjutati, kif ukoll rieżami tal-obbligi ta' wara l-kummerċjalizzazzjoni li jaffettwaw il-kwalità, inklużi dawk rilevanti għall-prodotti mediċinali veterinarji maħsuba biss għall-esportazzjoni;

- (h) ir-riżultati tal-programm ta' monitoraġġ tal-istabbiltà u kwalunkwe xejra negattiva;
- (i) ritorni, ilmenti u sejhiet lura relatati mal-kwalità u l-investigazzjonijiet imwettqa dak iż-żmien;
- (j) l-adegwatezza ta' kwalunkwe azzjoni korrettiva oħra preċedenti ta' prodott, proċess jew tagħmir;
- (k) l-istatus tal-kwalifika tat-tagħmir u l-utilitajiet rilevanti, bhall-HVAC, l-ilma jew il-gassijiet ikkumpressati;
- (l) kwalunkwe arrangament kuntrattwali għal attivitajiet esternalizzati biex jiġi żgurat li dawn ikunu aġġornati.

2. Għandhom jiġu stabbiliti proċeduri għat-tweqqif u għall-evalwazzjoni tar-rieżamijiet tal-kwalità tal-prodott u l-effettività tagħhom għandha tiġi vverifikata matul l-awtospezzjonijiet imsemmija fl-Artikolu 7. Ir-rieżamijiet tal-kwalità tal-prodott jistgħu jingabru skont it-tip ta' prodott (eż. forum ta' dożaġġ solidu, forum ta' dożaġġ likwidu, prodotti sterili), meta dan ikun iġġustifikat xjentifikament.

3. Ir-riżultati tar-rieżami tal-kwalità tal-prodott għandhom jiġu evalwati u għandu jiġi vvalutat jekk humiex meħtieġa azzjonijiet korrettivi u/jew preventivi jew kwalunkwe validazzjoni mill-ġdid. Meta xieraq, għandhom jiġu meqjusa opportunitajiet għal titjib fil-kwalità.

Artikolu 7

Awtospezzjoni

1. Għandhom jitwettqu awtospezzjonijiet biex tiġi mmonitorjata l-implimentazzjoni tal-arrangamenti rigward il-persunal, il-bini, it-tagħmir, id-dokumentazzjoni, il-produzzjoni, il-kontroll tal-kwalità, ir-rilaxx tal-lottijiet u l-arrangamenti biex jiġu ttrattati l-ilmenti relatati mal-kwalità u s-sejhiet lura bl-ghan li tiġi vverifikata l-adegwatezza tagħhom sabiex jiġi żgurat li l-prodotti mediċinali veterinarji jissodisfaw l-istandards ta' kwalità meħtieġa, u jikkonformaw mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u mal-prassi tajba ta' manifattura.

2. L-awtospezzjonijiet għandhom jitwettqu f'intervalli definiti minn qabel minn individwi mhux involuti fl-attivitajiet awditjati.

3. L-awtospezzjonijiet għandhom jiġu rreġistrati. Ir-rapporti għandhom jinkludu l-osservazzjonijiet magħmula u, meta applikabbli, il-proposti għal miżuri korrettivi. L-azzjonijiet meħuda sussegwentement għandhom jiġu rreġistrati wkoll.

Artikolu 8

Rieżami tal-ġestjoni

Għandu jkun hemm rieżami perijodiku tat-thaddim tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika bl-involvement tal-manigment superjuri biex jiġu identifikati opportunitajiet għat-titjib tal-prodotti mediċinali veterinarji, il-proċess tal-manifattura u tas-sistema nnifisha.

KAPITOLU III

PERSUNAL

Artikolu 9

Rekwiziti ġenerali għall-persunal

1. F'kull sit tal-manifattura għandu jkun hemm numru suffiċjenti ta' persunal bil-kwalifiki u l-esperjenza Prattika meħtieġa wara li jitqiesu l-operazzjonijiet maħsuba. Ir-responsabbiltajiet individwali tal-persunal għandhom jiġu stabbiliti b'mod ċar.

2. Il-persunal ewlieni, inklużi l-persuni kkwalifikati msemmeja fl-Artikolu 97 tar-Regolament (UE) 2019/6, il-kap tal-produzzjoni, il-kap tal-kontroll tal-kwalità u, meta applikabbli, il-kap tal-assigurazzjoni tal-kwalità jew il-kap tal-unità tal-kwalità għandhom jinhatru mill-manigment superjuri. Huma għandhom jingħataw riżorsi suffiċjenti biex iwettqu dmirijiethom.

3. Id-dmirijiet tal-persunal ewlieni għandhom ikunu definiti b'mod ċar fid-deskrizzjonijiet tal-impjeg. Ir-relazzjonijiet ġerarkiċi għandhom jiġu stabbiliti f'organigramma. Ma għandu jkun hemm l-ebda lakuna jew trikkib mhux spjegat. Il-kap tal-produzzjoni għandu jassumi r-responsabbiltà għall-attivitajiet stabbiliti fil-Kapitolu VI, kif ukoll għat-taħriġ tal-persunal u l-kwalifika u l-manutenzjoni tat-tagħmir u l-bini użati għall-produzzjoni. Il-kap tal-kontroll tal-kwalità għandu jkun responsabbli għall-operazzjonijiet ta' kontroll tal-kwalità stabbiliti fil-Kapitolu VII u għat-taħriġ tal-persunal.

4. Il-kapijiet tal-produzzjoni u l-kontroll tal-kwalità għandhom ikunu indipendenti minn xulxin. F'organizzazzjonijiet kbar, jista' jkun meħtieġ li jiġu ddelegati xi wħud mill-kompiti tagħhom. Madankollu, tali delega ta' kompiti ma għandhiex timplika delega ta' responsabbiltà. Barra minn hekk, skont id-daqs u l-istruttura organizzattiva tal-kumpanija, jista' jinhatar kap separat tal-assigurazzjoni tal-kwalità jew kap tal-unità tal-kwalità. F'dak il-każ, ir-responsabbiltajiet tal-kapijiet tal-produzzjoni u l-kontroll tal-kwalità jistgħu jinqas mal-kap tal-assigurazzjoni tal-kwalità jew mal-kap tal-unità tal-kwalità.

5. Il-konsulenti għandu jkollhom edukazzjoni, taħriġ u esperjenza adegwati biex jagħtu pariri dwar is-sugġett li għalih ikunu nżammu. Għandhom jinżammu rekords tal-kwalifiki u t-tip ta' servizz ipprovdut mill-konsulenti.

Artikolu 10

Taħriġ

1. Il-persunal kollu għandu jirċievi taħriġ inizjali u kontinwu rilevanti għall-kompiti assenjati. Għandu jiġi pprovdut taħriġ dwar is-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika u prassi tajba ta' manifattura għall-persunal li d-doveri tiegħu jehduhom f'żoni ta' produzzjoni u hżin jew flaboratorji ta' kontroll, u għal persunal ieħor li l-attivitajiet tiegħu jista' jkollhom impatt fuq il-kwalità tal-prodott. Il-persunal li jahdem f'żoni fejn il-kontaminazzjoni hija ta' periklu, bħal żoni nodfa jew żoni fejn jiġu mmaniġġjati materjali attivi hafna, tossiċi, infettivi jew sensitizzanti, għandu jingħata taħriġ speċifiku. It-taħriġ għandu jinkludi wkoll il-programmi ta' iġjene msemmija fl-Artikolu 11.

2. L-effettività Prattika tat-taħriġ għandha tiġi vvalutata perġodikament. Għandhom jinżammu rekords tat-taħriġ.

Artikolu 11

Iġjene

1. Għandhom jiġu stabbiliti programmi dettaljati tal-iġjene adattati għall-htigijiet differenti fis-sit tal-manifattura. Tali programmi għandhom jinkludu proċeduri relatati mas-saħħa, il-prattiki tal-iġjene u l-ilbies tal-persunal. Għandha tingħata attenzjoni partikolari għall-miżuri ta' iġjene meħtieġa għall-manifattura ta' preparazzjonijiet sterili u bijoloġiċi. Il-proċeduri tal-iġjene għandhom jiġu segwiti strettament minn kull persuna li tidhol fiż-żoni tal-produzzjoni u tal-kontroll.

2. Il-persunal għandu jiġi offrut eżami mediku mar-reklutaġġ u l-monitoraġġ sussegwenti tas-saħħa proporzjonat għar-riskji li jirriżultaw mill-karatteristiċi speċifiċi tal-prodott manifatturat u l-kompiti tal-persunal. Il-persunal għandu jiġi mhegġeġ jiddikjara kundizzjonijiet tas-saħħa li jistgħu jkunu ta' rilevanza għall-kwalità tal-prodotti lill-manifattur.

3. Sa fejn ikun possibbli, l-ebda persuna affettwata minn marda infettiva jew li jkollha feriti miftuha fuq is-superfiċe esposta tal-ġisem ma għandha tkun involuta fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji.

4. Kull persuna li tidhol fiż-żoni tal-manifattura għandha tilbes ilbies protettiv xieraq għall-operazzjonijiet li għandhom jitwettqu, li għandhom jinbidlu meta jkun xieraq. L-ilbies u l-kwalità tagħhom għandhom ikunu xierqa għall-proċess u l-grad taż-żona tax-xogħol. Għandu jintlibes b'tali mod li jipproteġi lill-operatur u lill-prodott mir-riskju ta' kontaminazzjoni.

5. Għandu jiġi evitat kuntatt dirett bejn idejn l-operatur u l-prodott espost kif ukoll ma' kwalunkwe parti tat-tagħmir li tiġi f'kuntatt mal-prodott.

6. L-ikel, ix-xorb, il-maghda jew it-tipjip, jew il-ħzin ta' ikel, xorb, materjali għat-tipjip jew medikazzjoni personali fiż-żoni tal-produzzjoni u tal-ħzin għandhom ikunu pprojbiti. Kwalunkwe Prattika mhux iġġenika fiż-żona tal-manifattura jew fi kwalunkwe żona oħra fejn il-prodott jista' jiġi affettwat b'mod avvers għandha tiġi pprojbita wkoll.

7. Il-viżitaturi jew il-persunal mhux imharreġ generalment ma għandhomx jiddaħħlu fiż-żoni ta' produzzjoni jew ta' kontroll tal-kwalità. Jekk dan ma jkunx jista' jiġi evitat, il-viżitaturi jew il-persunal mhux imharreġ għandhom jingħataw informazzjoni minn qabel, b'mod partikolari dwar l-iġjene personali u l-ilbies protettiv preskritt, u għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib.

KAPITOLU IV

BINI U TAGHMIR

Artikolu 12

Rekwiżiti generali għall-bini

1. Il-bini użat għall-manifattura jew l-importazzjoni ta' prodotti mediċinali veterinarji għandu jkun adattat għall-operazzjonijiet maħsuba. B'mod partikolari, il-bini għandu jkun imfassal jew adattat, mghammar, imhaddem, imnaddaf u miżmum biex jimminimizza l-oportunità għal kontaminazzjoni estranja, kontaminazzjoni kroċjata, ir-riskju ta' żbalji u kwalunkwe effett avvers fuq il-kwalità tal-prodotti.

2. Il-bini għandu jkun imfassal u mghammar b'tali mod li jippermetti protezzjoni massima kontra d-dhul ta' insetti jew annimali oħra. Għandhom jiġu implimentati miżuri għall-prevenzjoni tad-dhul ta' persuni mhux awtorizzati.

3. Iż-żoni ta' produzzjoni, ħzin u kontroll tal-kwalità ma għandhomx jintużaw bħala dritt ta' aċċess mill-persunal li ma jahdimx f'dawk iż-żoni.

Artikolu 13

Żoni tal-produzzjoni

1. Il-kontaminazzjoni kroċjata għandha tiġi evitata bi tfassil u thaddim xierqa tal-bini. Il-miżuri għall-prevenzjoni tal-kontaminazzjoni kroċjata għandhom ikunu proporzjonati mar-riskji. Il-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità għandhom jintużaw għall-valutazzjoni u l-kontroll tar-riskji.

2. Skont il-livell ta' riskju u abbażi tal-eżitu ta' valutazzjoni tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità, jista' jkun meħtieġ li jiġu ddedikati postijiet u tagħmir għall-operazzjonijiet tal-manifattura jew tal-imballaġġ għal prodott jew klassi ta' prodott partikolari. Bini ddedikat għandu jkun meħtieġ meta riskju ma jkunx jista' jiġi kkontrollat b'mod adegwat minn miżuri operazzjonali jew tekniċi.

3. It-tqassim tal-bini għandu jippermetti li l-produzzjoni ssir f'żoni konnessi f'ordni logika li tikkorrispondi għas-sekwenza tal-operazzjonijiet u l-livell meħtieġ ta' ndafa.

4. L-arranġament tal-ispazju tax-xogħol u tal-ħzin waqt il-proċess għandu jkun adegwat biex jimminimizza r-riskju ta' konfużjoni bejn prodotti differenti jew il-komponenti tagħhom, biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni kroċjata, u sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' ommissjoni jew applikazzjoni ħażina ta' kwalunkwe wiehed mill-istadji tal-manifattura jew tal-kontroll.

5. Meta l-materjali użati fil-produzzjoni ta' prodott mediċinali veterinarju, prodott intermedju jew prodott bl-ingrossa jkun sposti għall-ambjent, is-superfici interni taż-żona (hitin, artijiet u soqfa) għandhom ikunu lixxi, ħielsa minn xquq u ġonot miftuħa, ma għandhomx inehhu materja partikolata, u għandhom jippermettu tindif faċli u effettiv u, jekk ikun meħtieġ, diżinfekzjoni.

6. Pajpijiet, tagħmir tad-dawl, punti ta' ventilazzjoni u servizzi oħra għandhom jiffasslu u mqieghda b'tali mod li jiġi evitat il-holqien ta' dahliet li huma diffiċli biex jitnaddfu. Kemm jista' jkun, għal finijiet ta' manutenzjoni, għandhom ikunu aċċessibbli minn barra ż-żoni tal-manifattura.
7. Id-drejn għandhom ikunu ta' daqs adegwat u għandhom jkollhom gandotti nassa. Il-kanali miftuħa għandhom jiġu evitati meta possibbli iżda, fejn ikunu meħtieġa, għandhom ikunu baxxi biex jiffaċilitaw it-tindif u d-diżinfekzjoni.
8. Iż-żoni ta' produzzjoni għandhom ikunu ventilati b'mod effettiv, b'faċilitajiet ta' kontroll tal-arja (inklużi t-temperatura u, meta meħtieġ, l-umdità u l-filtrazzjoni) xierqa għall-prodotti mmanigġjati, għall-operazzjonijiet imwettqa fihom, u għall-ambjent estern.
9. F'każijiet meta jiġi ġġenerat it-trab, bħal matul il-kampjunar, l-użin, it-tahlit u l-ipproċessar, jew l-imballaġġ ta' prodotti niexfa, għandhom jiġu implimentati miżuri speċifiċi biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni kroċjata u biex jiġi ffaċilitat it-tindif.

Artikolu 14

Żoni ta' kontroll tal-kwalità

1. Iż-żoni ta' kontroll tal-kwalità ġeneralment għandhom ikunu separati miż-żoni ta' produzzjoni. Il-laboratorji għall-kontroll ta' sustanzi bijoloġiċi, mikrobijoloġiċi u radjuisotopi għandhom ukoll ikunu separati minn xulxin. Madankollu, il-kontrolli ta' waqt il-proċess jistgħu jitwettqu fiż-żona tal-produzzjoni dment li dawn ma jgħorru l-ebda riskju għall-prodotti.
2. Iż-żoni ta' kontroll tal-kwalità għandhom jiffasslu b'tali mod li jkun adattati għall-operazzjonijiet li għandhom jitwettqu f'dawk iż-żoni. Għandu jingħata spazju suffiċjenti biex jiġi evitat it-tahwid u l-kontaminazzjoni kroċjata waqt l-ittestjar. Għandu jkun disponibbli spazju adegwat għall-ħżin tal-kampjuni u r-rekords. Kmamar separati jistgħu jkun meħtieġa wkoll biex jipproteġu strumenti sensitivi mill-vibrazzjoni, l-interferenza elettrika, l-umdità, jew kwalunkwe kondizzjoni oħra li jista' jkollha impatt negattiv fuq il-prestazzjoni tagħhom.
3. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet speċjali f'żoni ta' kontroll tal-kwalità li jimmanigġjaw sustanzi perikolużi, bħal kampjuni bijoloġiċi.

Artikolu 15

Żoni ta' ħżin

1. Iż-żoni tal-ħżin għandhom ikunu ta' kapaċità suffiċjenti biex jippermettu l-ħżin ordnat tad-diversi kategoriji ta' materjali u prodotti, inklużi prodotti fi kwarantina, u prodotti rilaxxati, rifjutati, ritornati jew imsejha lura.
2. Iż-żoni tal-wasla u tad-dispaċċ tal-konsenji għandhom jipproteġu l-materjali u l-prodotti mit-temp. Iż-żoni tal-wasla għandhom ikunu mfassla u mghammra b'tali mod li jippermettu li l-kontenituri tal-materjali li jidhlu jitnaddfu fejn meħtieġ qabel il-ħżin.
3. Materjali jew prodotti li jipprezentaw riskju speċifiku għandhom jinħażnu f'żoni sikuri u siguri.
4. Meta l-istatus ta' kwarantina jiġi zgurat permezz tal-ħżin f'żoni separati, dawk iż-żoni għandhom ikunu mmarkati b'mod ċar u l-aċċess tagħhom għandu jiġi ristrett għall-persunal awtorizzat. Kwalunkwe sistema li tissostitwixxi kwarantina fiżika għandha ttipprovdi sigurtà ekwivalenti.
5. Għandhom jiġu pprovduti żoni separati għall-ħżin ta' materjali jew prodotti rrifjutati, imsejha lura jew irritornati. Meta l-kampjunar isir fiż-żona tal-ħżin, dan għandu jitwettaq b'tali mod li tiġi evitata l-kontaminazzjoni jew il-kontaminazzjoni kroċjata.

Artikolu 16

Żoni anċillari

1. Il-kmamar tal-mistrieħ u tal-ikel għandhom ikunu separati miż-żoni tal-produzzjoni, tal-ħżin u tal-kontroll tal-kwalità. It-tojlits ma għandhomx jikkomunikaw direttament maż-żoni ta' produzzjoni, ta' ħżin jew ta' kontroll tal-kwalità.

2. Il-workshops tal-manutenzjoni għandhom – sa fejn ikun possibbli – jiġu separati miż-żoni tal-produzzjoni. Kull meta l-partijiet u l-ghodod jinhażnu fiż-żona tal-produzzjoni, dawn għandhom jinżammu fi kmamar jew f'lockers riżervati għal dak l-użu.
3. L-annimali għandhom jinżammu f'żoni separati, b'facilitajiet separati għad-dhul u għall-immaniġġjar tal-arja.

Artikolu 17

Kontrolli tat-temperatura u tal-ambjent

1. Il-kundizzjonijiet tad-dawl, tat-temperatura, tal-umdità u tal-ventilazzjoni għandhom ikunu xierqa u b'tali mod li ma jaffettwawx b'mod avvers, direttament jew indirettament, il-prodotti mediċinali veterinarji matul il-manifattura u l-ħżin tagħhom, jew il-funzjonament preċiż tat-tagħmir. Meta jkunu meħtieġa kundizzjonijiet speċjali (eż. it-temperatura, l-umdità), dawn għandhom jiġu speċifikati u mmonitorjati.
2. Fis-sit tal-manifattura għandhom jiġu applikati miżuri xierqa għall-monitoraġġ tal-parametri ambjentali ewlenin.

Artikolu 18

Tagħmir

1. It-tagħmir użat fil-produzzjoni jew fl-operazzjonijiet ta' kontroll għandu jkun adattat għall-iskop maħsub tiegħu u ma għandu jippreżenta l-ebda periklu għall-prodott. Il-partijiet tat-tagħmir tal-produzzjoni li jiġu f'kontatt mal-prodott ma għandu jkollhom l-ebda karatteristika reattiva, addittiv, adsorbenti jew assorbenti mhux mixtieqa li tista' taffettwa l-kwalità tal-prodott.
2. It-tagħmir li huwa kritiku għall-kwalità tal-prodotti għandu jkun soġġett għal kwalifika xierqa.
3. L-imwieżen u t-tagħmir tal-kejl għandhom ikunu ta' firxa u preċiżjoni xierqa biex tiġi żgurata l-akkuratezza tal-operazzjonijiet tal-użin.
4. It-tagħmir għandu jithaddem u jinżamm b'tali mod li jimminimizza r-riskju ta' żball u jevita l-kontaminazzjoni, il-kontaminazzjoni kroċjata u, b'mod ġenerali, kwalunkwe effett avvers fuq il-kwalità tal-prodott.
5. It-tagħmir għandu jiġi kkalibrat, spezzjonat jew ikkontrollat, kif xieraq, f'intervalli definiti biex tiġi żgurata prestazzjoni adegwata. Fil-każ ta' sistemi kompjuterizzati, il-verifiki għandhom jinkludu evalwazzjoni tal-kapaċità tas-sistema li tiżgura l-integrità tad-data. Għandhom jinżammu rekords xierqa ta' daww il-verifiki. Rekwiżiti addizzjonali rilevanti għall-użu ta' sistemi kompjuterizzati huma stabbiliti fl-Anness IV.
6. It-tagħmir għandu jitnaddaf b'mod adegwat biex jiġi evitat ir-riskju ta' kontaminazzjoni għall-prodotti. Il-proċeduri tat-tindif jew tad-dekontaminazzjoni għandhom ikunu dettaljati bil-miktub, filwaqt li jiġi żgurat li t-tagħmir tat-tindif ma jsirx sors ta' kontaminazzjoni. It-tagħmir għandu jinhażen biss f'kundizzjoni nadifa u xotta.
7. Il-post u l-installazzjoni tat-tagħmir għandhom ikunu adegwati biex jimminimizzaw ir-riskji ta' żbalji jew kontaminazzjoni. B'mod ġenerali, it-tagħmir, inkluż it-tagħmir tal-laboratorju, ma għandux jiġi mcaqlaq bejn żoni ta' riskju għoli. Jekk it-tagħmir jiġi mcaqlaq bejn żoni ta' riskju għoli, għandhom jiġu applikati miżuri xierqa biex jiġi evitat ir-riskju ta' kontaminazzjoni kroċjata. Meta xieraq, l-istatus ta' kwalifika tat-tagħmir imcaqlaq għandu jiġi meqjus mill-ġdid ukoll.
8. Il-pajpijiet fissi għandhom ikunu ttikkettati b'mod ċar biex jindikaw il-kontenut u, meta applikabbli, id-direzzjoni tal-fluss.
9. L-ilma għall-użu farmaċewtiku u, meta xieraq, pajpijiet oħra tal-ilma għandhom jiġu sanitizzati skont proċeduri bil-miktub li jaġhtu dettalji dwar il-limiti ta' azzjoni għall-kontaminazzjoni mikrobijoloġika u l-miżuri li għandhom jittiehdu.
10. It-tagħmir difettuż għandu jitneħħa miż-żoni ta' produzzjoni u ta' kontroll tal-kwalità jew, jekk it-tneħħija tiegħu ma tkunx possibbli, għandu jiġi ttikkettat b'mod ċar bħala difettuż.

Artikolu 19

Kwalifika ta' bini u tagħmir

1. Il-bini u t-tagħmir użati fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji, inklużi l-utilitajiet u s-sistemi, għandhom jiġu kkwalifikati kif xieraq biex jiġi żgurat li jkunu adegwati għall-operazzjonijiet maħsuba. Il-kwalifika għandha titwettaq f'konformità mar-rekwiżiti stabbiliti fl-Anness V.
2. Id-deċiżjonijiet dwar il-kamp ta' applikazzjoni u l-firxa tal-kwalifika għandhom ikunu bbażati fuq valutazzjoni tar-riskju, li għandha tiġi ddokumentata.
3. Qabel ma jibda l-manifattura ta' tip ġdid ta' prodott mediċinali veterinarju f'bini li diġà gie kkwalifikat, il-manifattur għandu jivvaluta jekk hemmx bżonn ta' kwalifikazzjoni mill-ġdid wara li jitqiesu r-riskji u l-karatteristiċi speċifiċi tal-proċess tal-manifattura l-ġdid jew tal-prodott ġdid.
4. Il-bini u t-tagħmir għandhom jiġu evalwati mill-ġdid f'intervalli xierqa biex jiġi kkonfermat li jibqgħu adattati għall-operazzjonijiet maħsuba

KAPITOLU V

DOKUMENTAZZJONI

Artikolu 20

Sistema ta' dokumentazzjoni

1. Għandha tiġi stabbilita u miżmuma sistema ta' dokumentazzjoni li tkun adegwata biex jintlaħqu l-oġettivi tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika.
2. Is-sistema ta' dokumentazzjoni għandha tkopri b'mod komprensiv l-istruzzjonijiet u l-ispeċifikazzjonijiet kif ukoll dokumentazzjoni oħra rilevanti għas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika u għandha tiżgura li jinżammu rekords tal-attivitajiet li jistgħu, direttament jew indirettament, jaffettwaw il-kwalità tal-prodotti mediċinali veterinarji.
3. Il-kontenut tad-dokumenti ma għandux ikun ambigwu u għandu jinżamm aġġornat.
4. Id-dokumentazzjoni tista' tinżamm f'varjetà ta' forom u r-rekwiżiti stabbiliti f'dan il-Kapitolu huma applikabbli irrispettivament mill-forma. Meta jintużaw sistemi elettronici, mezzi fotografici, reġistrazzjoni bil-vidjo jew ipproċessar ieħor tad-data, is-sistemi rilevanti għandhom jiġu vvalidati l-ewwel biex jiġi żgurat li tali sistemi jkunu adegwati sabiex jahżnu d-data b'mod xieraq matul il-perjodu mehtieg ta' hżin.

Artikolu 21

Speċifikazzjonijiet u struzzjonijiet

1. L-ispeċifikazzjonijiet u l-istruzzjonijiet għandhom jiġu stabbiliti b'mod ordnat u għandhom jiġu abbozzati b'mod ċar.
2. L-ispeċifikazzjonijiet għall-materjali użati fil-produzzjoni ta' prodotti mediċinali veterinarji u għall-prodott lest, kif ukoll l-istruzzjonijiet tal-manifattura għandhom ikunu adegwati biex jiżguraw konformità mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u l-livell mehtieg ta' kwalità. B'mod partikolari, dawn li ġejjin għandhom jiġu ddokumentati kif xieraq:
 - (a) speċifikazzjonijiet għas-sustanzi attivi u sustanzi oħra użati fil-manifattura tal-prodott mediċinali veterinarju u għall-materjali tal-imballaġġ immedjat, inklużi dawn li ġejjin:
 - deskrizzjoni tas-sustanzi attivi jew sustanzi oħra użati, inkluża kwalunkwe informazzjoni rilevanti mehtieġa biex jiġi evitat ir-riskju ta' żball (eż. l-użu ta' kodiċijiet interni), u l-identifikazzjoni tal-fornitur(i) approvat(i). Meta rilevanti, għandha tiġi pprovduta referenza għal monografija farmakopejali;

- ir-rekwiżiti kwantitattivi u tal-kwalità kif ukoll il-kriterji ta' aċċettazzjoni, kif xieraq;
- l-istruzzjonijiet għall-kampjunar u l-ittestjar, kif xieraq;
- il-kundizzjonijiet tal-ħżin u, meta applikabbli, kwalunkwe prekawzjoni speċjali għall-immaniġġjar;
- il-perjodu massimu tal-ħżin;
- (b) l-ispeċifikazzjonijiet għall-prodotti intermedji u l-prodotti bl-ingrossa, inklużi l-kriterji tar-rilaxx u l-perjodu massimu tal-ħżin, għandhom jiġu stabbiliti għall-istadji kritiċi u meta daww il-prodotti jinxtraw jew jintbagħtu.
- (c) speċifikazzjonijiet għall-prodotti lesti, b'mod partikolari:
 - l-isem jew l-identifikazzjoni tal-prodott u, meta applikabbli, il-kodiċi ta' referenza;
 - deskrizzjoni tal-forma farmaċewtika u l-imballaġġ;
 - struzzjonijiet għall-kampjunar u għall-ittestjar;
 - ir-rekwiżiti kwalitattivi u kwantitattivi b'limiti ta' aċċettazzjoni;
 - il-kundizzjonijiet tal-ħżin u, meta applikabbli, kwalunkwe prekawzjoni speċjali għall-immaniġġjar;
 - il-hajja fuq l-ixkaffa;
- (d) struzzjonijiet tal-manifattura (inkluża deskrizzjoni tat-tagħmir prinċipali li għandu jintuża) u kontrolli ta' waqt il-proċess, inklużi dawn li ġejjin:
 - l-isem tal-prodott, b'kodiċi ta' referenza tal-prodott relatat mal-ispeċifikazzjoni tiegħu;
 - deskrizzjoni tal-forma farmaċewtika, il-qawwa tal-prodott u d-daqs tal-lott;
 - lista tal-materjali kollha li għandhom jintużaw u l-ammonti rilevanti ta' kull wieħed minnhom;
 - indikazzjoni tar-rendiment finali mistenni bil-limiti aċċettabbli u, meta applikabbli, tar-rendimenti intermedji rilevanti;
 - indikazzjoni tal-post fejn għandu jsir il-pass rilevanti u t-tagħmir prinċipali li għandu jintuża;
 - indikazzjoni ta' jew referenza għall-metodi li għandhom jintużaw għat-thejjija tat-tagħmir kritiku (eż. tindif, assemblaġġ, kalibrar, sterilizzazzjoni);
 - struzzjonijiet pass pass dettaljati li għandhom jiġu segwiti (eż. verifika li t-tagħmir u l-istazzjon tax-xogħol huma ħielsa mill-prodotti preċedenti, kontrolli fuq il-materjali, pretrattamenti, sekwenza għaž-żieda ta' materjali, parametri kritiċi tal-proċess bħall-hin, it-temperatura, eċċ.);
 - struzzjonijiet għal kwalunkwe kontroll ta' waqt il-proċess, flimkien mal-limiti tagħhom;
 - meta meħtieġ, ir-rekwiżiti għall-ħżin bl-ingrossa tal-prodotti, inkluż il-kontenitur, it-tikkettar u, meta applikabbli, il-kundizzjonijiet speċjali tal-ħżin;
 - kwalunkwe prekawzjoni speċjali li għandha tiġi osservata;
- (e) l-istruzzjonijiet tal-imballaġġ għal kull prodott mediċinali veterinarju u d-daqs tal-pakkett, inklużi:
 - l-isem tal-prodott kif ukoll in-numru tal-lott tal-prodott bl-ingrossa u tal-prodott lest;
 - deskrizzjoni tal-forma farmaċewtika tiegħu, u tal-qawwa meta applikabbli;
 - id-daqs tal-pakkett espress f'termini tan-numru, il-piż jew il-volum tal-prodott fil-kontenitur finali;
 - lista shiha tal-materjali tal-imballaġġ kollha meħtieġa, inklużi l-kwantitajiet, id-daqsijiet u t-tipi, bil-kodiċi jew in-numru ta' referenza relatat mal-ispeċifikazzjoni ta' kull materjal tal-imballaġġ;

- struzzjonijiet rilevanti b'indikazzjoni tat-tagħmir li għandu jintuża, u l-prekawzzjonijiet rilevanti, inkluża l-htieġa għal eżami bir-reqqa taż-żona u tat-tagħmir sabiex jiġi aċċertat l-ikklirjar tal-linja qabel ma jibdew l-operazzjonijiet;
- dettalji tal-kontrolli ta' waqt il-proċess bl-istruzzjonijiet għall-kampjunar u l-limiti ta' aċċettazzjoni.

3. Id-dokumenti li jkun fihom speċifikazzjonijiet u struzzjonijiet, inkluż kwalunkwe tibdil fihom, għandhom jiġu approvati, iffirmati u datati minn persuni awtorizzati u d-data tad-dhul fis-seħh għandha tiġi definita. Għandhom jittiehdu passi biex jiġi żgurat li tintuża biss il-verżjoni attwali ta' dokument.

Artikolu 22

Rekords

1. Għandhom jinżammu rekords adegwati biex jippermettu li tiġi traċċata l-istorja kollha ta' lott. Bħala minimu, għandu jiġi ddokumentat dan li ġej:

(a) rekords tal-wasla għal kull konsenja ta' materjali użati fil-manifattura tal-prodotti mediċinali veterinarji inklużi prodotti bl-ingrossa, prodotti intermedji, u materjali tal-imballaġġ. Ir-rekords tal-wasla għandhom jinkludu:

- l-isem tal-materjal fuq in-nota tal-konsenja u l-kontenituri kif ukoll kwalunkwe isem jew kodiċi interni, jekk xieraq;
- l-isem tal-fornitur u tal-manifattur;
- il-lott jew in-numru ta' referenza tal-fornitur;
- il-kwantità totali u l-għadd ta' kontenituri riċevuti;
- id-data tal-wasla;
- in-numru tal-lott assenjat wara l-wasla;
- kwalunkwe kumment rilevanti;

(b) rekord tal-ipproċessar tal-lott li għandu jkun fih l-informazzjoni li ġejja:

- l-isem tal-prodott u n-numru tal-lott;
- id-dati u l-hinijiet tal-bidu, tal-istadji intermedji kritiċi, u tat-tlestija tal-produzzjoni;
- in-numru tal-lott jew in-numru tal-kontroll analitiku u l-kwantitajiet attwalment miżuna ta' kull materjal użat;
- identifikazzjoni (eż. permezz ta' inizjali jew sistema xierqa oħra) tal-operatur li wettaq kull pass sinifikanti u, meta xieraq, tal-persuna li vverifikat dawn l-operazzjonijiet;
- rekord tal-kontrolli ta' waqt il-proċess u l-inizjali tal-operatur li wettaqhom;
- id-dettalji tal-operazzjonijiet tal-manifattura mwettqa u l-identifikazzjoni tat-tagħmir ewlieni użat;
- ir-rendiment tal-prodott miksub fl-istadji rilevanti tal-manifattura;
- noti dwar kwalunkwe problema jew avveniment mhux tas-soltu li jista' jkollu impatt fuq il-kwalità tal-prodott, inklużi dettalji rilevanti, b'awtorizzazzjoni ffirmata għal kwalunkwe devjazzjoni mill-istruzzjonijiet tal-manifattura;
- l-approvazzjoni tar-rekord tal-ipproċessar tal-lott mill-persuna responsabbli għall-operazzjonijiet tal-ipproċessar.

Meta proċess ivvalidat jiġi mmonitorjat u kkontrollat kontinwament, ir-rekord tal-lott jista' jkun limitat għal rapporti ġġenerati awtomatikament b'sommarji tal-konformità u rapporti dwar id-data tal-eċċezzjonijiet jew barra mill-ispeċifikazzjoni;

- (c) rekord tal-imballaġġ tal-lott li għandu jkun fih l-informazzjoni li ġejja:
- l-isem tal-prodott u n-numru tal-lott;
 - id-dati u l-hinijiet tal-operazzjonijiet tal-imballaġġ;
 - identifikazzjoni (eż. permezz ta' inizjali jew sistema xierqa oħra) tal-operatur li wettaq kull pass sinifikanti u, meta xieraq, tal-persuna li vverifikat dawk l-operazzjonijiet;
 - rekords tal-verifiki rigward il-konformità mal-istruzzjonijiet tal-imballaġġ, inklużi r-riżultati tal-kontrolli ta' waqt il-proċess;
 - id-dettalji tal-operazzjonijiet tal-imballaġġ imwettqa u l-identifikazzjoni tat-tagħmir ewlieni u l-linji tal-imballaġġ użati;
 - kull meta jkun possibbli, il-kampjuni tal-materjali tal-imballaġġ stampati użati, inklużi l-kodifikazzjoni tal-lott, id-data tal-iskadenza u kwalunkwe stampar żejjed addizzjonali;
 - noti dwar kwalunkwe problema jew avveniment mhux tas-soltu li jista' jkollu impatt fuq il-kwalità tal-prodott inklużi d-dettalji, b'awtorizzazzjoni ffirmata għal kwalunkwe devjazzjoni mill-istruzzjonijiet tal-imballaġġ;
 - il-kwantitajiet u n-numru ta' referenza jew l-identifikazzjoni tal-materjali tal-imballaġġ stampati kollha u l-prodott bl-ingrossa mahruġ, użat, meqrud jew irritornat fl-istokk u l-kwantitajiet tal-prodott miksub, sabiex ikun hemm rikonċiljazzjoni adegwata. Din l-informazzjoni tista' tithalla barra meta jkun hemm fis-seħh kontrolli elettronici;
 - l-approvazzjoni tar-rekord tal-imballaġġ tal-lott mill-persuna responsabbli għall-operazzjonijiet tal-imballaġġ.
2. Ir-rekords għandhom isiru jew jitlestew fil-hin li tittiehed kull azzjoni u b'tali mod li l-attivitajiet sinifikanti kollha li jikkonċernaw il-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji jkunu traċċabbli.
3. Il-ġurnali ta' abbord għandhom jinżammu għall-ittestjar analitiku maġġuri jew kritiku, għat-tagħmir tal-produzzjoni u għaž-żoni fejn prodott ikun ġie pproċessat. Dawn għandhom jintużaw biex jirreġistraw f'ordni kronoloġika, kif xieraq, kwalunkwe użu taż-żona, it-tagħmir jew il-metodu, il-kalibrazzjonijiet, il-manutenzjoni, it-tindif jew l-operazzjonijiet ta' tiswija, inklużi d-dati u l-identità tal-persuni li wettqu tali operazzjonijiet.
4. Ir-rekords rilevanti għandhom jiffurmaw il-bażi għall-valutazzjoni tal-adekwatezza għaċ-ċertifikazzjoni u r-rilaxx ta' lott partikolari.

Artikolu 23

Dokumentazzjoni oħra

1. Il-politiki u l-proċeduri applikati għas-salvagwardja tal-kwalità tal-prodott għandhom jiġu ddokumentati kif xieraq, inklużi dawn li ġejjin:
- (a) it-taħriġ;
 - (b) il-validazzjoni tal-proċess tal-manifattura u l-metodi analitiċi rilevanti;
 - (c) il-kwalifika ta' bini u tagħmir (inklużi utilitajiet u sistemi);
 - (d) il-proċeduri jew struzzjonijiet għall-immaniġġjar ta' materjali u prodotti;
 - (e) il-proċeduri ta' rilaxx u rifjut għal materjali u prodotti;
 - (f) il-proċeduri tat-tindif u l-validazzjoni tagħhom, li għandhom ikunu f'konformità mar-rekwiżiti stabbiliti fl-Anness V;
 - (g) il-proċeduri relatati mal-kontroll tal-kwalità;
 - (h) il-manutenzjoni u l-kalibrazzjoni tat-tagħmir;

- (i) il-monitoraġġ ambjentali;
 - (j) l-investigazzjonijiet dwar devjazzjonijiet u n-nuqqasijiet ta' konformità;
 - (k) il-proċeduri għall-immaniġġjar ta' lmenti relatati mal-kwalità u s-sejha lura jew ir-ritorn ta' prodotti;
 - (l) il-proċeduri għall-immaniġġjar ta' bidliet fil-proċess tal-manifattura (kontroll tal-bidla);
 - (m) l-awditi interni kif ukoll l-awditi tal-fornituri u tas-subkuntratturi;
 - (n) it-trasferiment tat-teknoloġija, meta applikabbli.
2. Għandhom ikunu disponibbli proċeduri operattivi ċari għat-tagħmir ewlieni tal-manifattura u tal-ittestjar.
3. Għandu jithejja master file tas-sit għal kull sit tal-manifattura involut fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji, li għandu jipprovdi deskrizzjoni ta' livell għoli tal-bini, tal-attivitajiet imwettqa fis-sit tal-manifattura u tas-sistema tal-kwalità implimentata. Mudell huwa stabbilit fl-Anness VI.

Artikolu 24

Perjodi ta' żamma

1. Id-dokumentazzjoni tal-lott għandha tinzamm għal sena wara l-iskadenza tal-lott li għalih tirrelata jew mill-inqas 5 snin wara ċ-ċertifikazzjoni tal-lott mill-persuna kwalifikata, skont liema jkun l-itwal.
2. Id-dokumentazzjoni kritika li tappoġġa l-informazzjoni fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għandha tinzamm sakemm l-awtorizzazzjoni tibqa' fis-sehh, inkluża data mhux ipproċessata rilevanti bħal data relatata mal-validazzjoni jew l-istabbiltà. Jista' jitqies aċċettabbli li tiġi rtirata ċerta dokumentazzjoni, bħal data mhux ipproċessata li tappoġġa rapporti ta' validazzjoni jew rapporti dwar l-istabbiltà, meta d-data tkun giet sostitwita minn sett shiħ ta' data ġdida. Il-ġustifikazzjoni għal dan għandha tiġi ddokumentata u għandha tqis ir-rekwiżiti għaž-żamma tad-dokumentazzjoni tal-lott. Fil-każ ta' data ta' validazzjoni tal-proċess, id-data mhux ipproċessata li takkumpanja għandha tinzamm għal perjodu ta' mill-inqas sakemm ir-rekords għal-lottijiet kollha li r-rilaxx tagħhom ikun gie appoġġat abbażi ta' dak l-eżerċizzju ta' validazzjoni.
3. Għal tipi oħra ta' dokumentazzjoni, il-perjodu ta' żamma għandu jiddependi fuq l-attività kummerċjali li d-dokumentazzjoni tappoġġa.

Artikolu 25

Integrità tad-data

1. Għandhom jiġu implimentati miżuri xierqa biex tiġi żgurata l-integrità tad-data mill-mument meta tiġi ġġenerata d-data u matul il-perjodu ta' żamma rilevanti, inkluż:
- (a) l-implimentazzjoni ta' miżuri għall-protezzjoni tad-data kontra telf jew hsara aċċidentali permezz ta' metodi xierqa bħal duplikazzjoni jew backup u trasferiment għal sistema oħra ta' hżin;
 - (b) l-implimentazzjoni ta' miżuri għall-protezzjoni tad-data kontra t-tbagħbis jew il-manipulazzjoni mhux awtorizzata. Fil-każ ta' sistemi kompjuterizzati, għandhom jiġu stabbiliti kontrolli xierqa biex jillimitaw l-aċċess għal persuni awtorizzati, bħall-użu ta' ċwieviet, cards tal-aċċess, kodiċijiet personali b'passwords, bijometriċi jew aċċess ristrett għal tagħmir tal-kompjuter u żoni ta' hżin tad-data. It-tip ta' kontrolli tas-sigurtà għandhom jiġu adattati għall-kritikalità tas-sistema kompjuterizzata;
 - (c) l-implimentazzjoni ta' miżuri biex jiġu żgurati l-akkuratezza, il-kompletezza, id-disponibbiltà u l-legġibbiltà tad-dokumenti matul il-perjodu ta' żamma. L-entrati miktubin bl-idejn għandhom isiru b'mod ċar, legġibbli u li ma jithassarx.

Il-miżuri implimentati għandhom ikunu proporzjonati għar-riskji u l-kritikalità tad-data.

2. Il-hruġ, ir-reviżjoni, is-sostituzzjoni u l-irtirar tad-dokumenti kollha għandhom jiġu kkontrollati billi jinzamm rekord tar-reviżjonijiet kollha (l-istorja tar-reviżjoni).
3. Kull tibdil li jsir fl-entrata fuq dokument għandu jiġi ffirmat u ddatat. Il-bidla għandha tippermetti li l-informazzjoni oriġinali tkun tista' tinqara. Għandha titniżżel ir-raġuni għall-bidla, meta jkun xieraq.

KAPITOLU VI

PRODUZZJONI

Artikolu 26

Rekwiżiti ġenerali għall-produzzjoni

1. L-operazzjonijiet tal-manifattura (inklużi l-operazzjonijiet tal-imballaġġ) u l-kontrolli għandhom isegwu proċeduri definiti b'mod ċar imfassla biex jiżguraw il-kwalità tal-prodott u l-konformità mar-rekwiżiti stabbiliti fl-awtorizzazzjoni tal-manifattura u l-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni rilevanti.
2. Il-passi tal-manifattura li jista' jkollhom impatt fuq il-kwalità jew ir-riproduċibbiltà tal-produzzjoni, inklużi bidliet sinifikanti fiha, għandhom jiġu vvalidati. Għandha tkun meħtieġa validazzjoni mill-ġdid perjodika biex jiġi żgurat li tali proċessi tal-manifattura jibqgħu kapaci jiksbu r-riżultati maħsuba. Il-validazzjoni tal-proċess għandha tikkonforma mar-rekwiżiti stabbiliti fl-Anness V.
3. Il-proċessi tal-manifattura għandhom jiġu ddokumentati kif xieraq u rieżaminati regolarment, u għandhom jittejjbu kif xieraq. L-effetti tal-bidliet fil-proċess tal-manifattura fuq il-kwalità tal-prodott lest u fir-rigward tal-ħtieġa li tiġi żgurata produzzjoni konsistenti għandhom jiġu meqjusa qabel l-implimentazzjoni ta' kwalunkwe bidla. Ma għandha tiġi implimentata l-ebda bidla mill-ispeċifikazzjonijiet u l-proċessi deskritti fil-fajl li jappoġġa l-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni qabel ma tinkiseb l-approvazzjoni rilevanti mill-awtoritajiet kompetenti, bl-eċċezzjoni ta' varjazzjonijiet li ma jehtigux valutazzjoni f'konformità mal-Artikolu 61 tar-Regolament (UE) 2019/6.
4. Għandu jkun hemm riżorsi adegwati u suffiċjenti għall-kontrolli ta' waqt il-proċess.
5. Kwalunkwe devjazzjoni mill-istruzzjonijiet jew mill-proċeduri għandha tiġi evitata kemm jista' jkun. Jekk issehh devjazzjoni, din għandha tiġi approvata bil-miktub minn persuna responsabbli wara li tkun ivvalutata l-impatt tagħha fuq il-kwalità, is-sikurezza u l-effikaċja bl-involvement tal-persuna kwalifikata kif xieraq. Id-devjazzjonijiet għandhom jiġu investigati biex tiġi identifikata l-kawża ewlenija u sabiex jiġu implimentati miżuri korrettivi u preventivi kif xieraq.
6. Il-manifattur għandu jirrapporta lid-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni kwalunkwe restrizzjoni fl-operazzjonijiet tal-manifattura li tista' tirriżulta f'restrizzjoni anormali fil-provvista tal-prodott mediċinali veterinarju.

Artikolu 27

Immaniġġjar ta' materjali u prodotti

1. L-immaniġġjar ta' materjali u prodotti, inklużi aspetti relatati mal-wasla, il-kwarantina, il-kampjunar, il-ħżin, it-tikkettar u l-imballaġġ, għandu jsir f'konformità mal-proċeduri jew l-istruzzjonijiet bil-miktub u jiġi rreġistrat kif xieraq.
2. Il-materjali kollha li jidhlu għandhom jiġu kkontrollati biex jiġi żgurat li l-konsenja tikkorrispondi mal-ordini.
3. Il-kontenituri għandhom jitnaddfu meta meħtieġ. Hsara lill-kontenituri u kwalunkwe problema ohra (eż. evidenza ta' tbaġħbis tas-sigill jew evidenza ta' ksur tal-integrità tal-imballaġġ) li tista' taffettwa b'mod avvers il-kwalità tal-materjal għandha tiġi investigata, irreġistrata u rrapportata lid-dipartiment responsabbli għall-kontroll tal-kwalità.
4. Il-kundizzjonijiet tat-trasport għall-prodotti bl-ingrossa, għall-prodotti intermedji u għall-kampjuni għandhom jiġu vverifikati biex tiġi żgurata l-konformità ma' kwalunkwe kundizzjoni speċifikata.
5. Il-materjali li jkunu deħlin għandhom jitqiegħdu fi kwarantina fiżika jew amministrattiva immedjatament wara li jaslu, sakemm ir-rilaxx tagħhom jiġi awtorizzat minn persuna responsabbli, wara verifika tal-konformità mal-ispeċifikazzjonijiet rilevanti. Jekk konsenja wahda ta' materjal tkun magħmula minn lottijiet differenti, kull lott għandu jitqies separatament għall-finijiet ta' kampjunar, ittestjar u rilaxx.

6. Il-materjali kollha għandhom jinhażnu f'kundizzjonijiet xierqa biex tiġi żgurata l-kwalità u b'mod ordnat biex jippermettu s-segregazzjoni tal-lott (fiziċa jew elettronika) u r-rotazzjoni tal-istokk.

7. Il-kontenituri għandhom jiġu ttikkettati kif xieraq, inklużi:

- (a) l-isem deżinjat tal-prodott u r-referenza tal-kodiċi intern, meta applikabbli;
- (b) in-numru tal-lott mogħti fil-wasla;
- (c) meta xieraq, l-istatus tal-kontenut (eż. fi kwarantina, fuq test, rilaxxat, rifjutat);
- (d) meta xieraq, data ta' skadenza li warajha jkun meħtieġ l-ittestjar mill-ġdid.

Meta jintużaw sistemi ta' hżin kompletament kompjuterizzati, l-informazzjoni kollha msemmija fil-punti (a) sa (d) ma għandhiex għalfejn tidher f'forma li tinqara fuq it-tikketta.

8. F'kull hin matul il-proċess tal-manifattura, il-materjali kollha, il-kontenituri bl-ingrossa, l-oġġetti ewlenin tat-tagħmir u, meta xieraq, il-kmamar użati għandhom jiġu ttikkettati jew identifikati b'mod ieħor b'indikazzjoni tal-prodott jew tal-materjal li jkun qed jiġi pproċessat, il-qawwa tiegħu (meta applikabbli), u n-numru tal-lott. Meta applikabbli, din l-indikazzjoni għandha ssemmi wkoll l-istadju tal-produzzjoni.

9. Għandhom jittiehdu prekawżjonijiet speċjali meta jiġu mmanigġjati materjali jew prodotti niexfa biex jipprevjenu l-ġenerazzjoni u t-tixrid tat-trab, b'mod partikolari għal materjali attivi hafna jew sensitizzanti.

Artikolu 28

Kwalifika tal-fornituri u l-konformità mal-ispeċifikazzjonijiet

1. Il-fornituri tal-materjali użati fil-manifattura tal-prodott mediċinali veterinarju għandhom jiġu approvati wara li tiġi vverifikata l-adeguatezza tagħhom. Fil-każ ta' materjali kritiċi, għandha tkun meħtieġa l-kwalifika tal-fornituri. Il-livell ta' superviżjoni tal-fornituri għandu jkun proporzjonat mar-riskji għall-kwalità tal-prodott mahluq mill-materjali individwali.

2. Ir-rekwiżiti tal-kwalità (speċifikazzjonijiet) għall-materjali użati fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji għandhom jiġu miftiehma mal-fornitur u dokumentati.

3. Il-konformità mar-rekwiżiti stabbiliti fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għandha tiġi vverifikata permezz ta' ttestjar xieraq. Il-livell ta' superviżjoni u ttestjar ulterjuri meħtieġ għandu jkun proporzjonat għar-riskji. L-istrategija tal-ittestjar għandha tkun iġġustifikata u, b'hekk minimu, għandha ssir verifika tal-identità ta' kull lott permezz ta' testijiet imwettqa fuq kampjuni meħhuda mill-kontenituri kollha. Il-kampjunar ta' proporzjon tal-kontenituri għandu jkun aċċettabbli biss meta jkunu fis-seħh proċeduri vvalidati bbażati fuq il-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità biex jiġi żgurat it-tikkettar korrett tal-kontenituri, u r-riskji potenzjali għall-kwalità jiġu indirizzati, pereżempju permezz tal-kwalifika tal-fornitur.

F'intervalli xierqa, wara li jitqiesu r-riskji, għandha ssir analiżi shiha tas-sustanzi attivi u ta' materjali kritiċi oħra u r-riżultati għandhom jitqabblu maċ-ċertifikat ta' analiżi tal-manifattur jew tal-fornitur sabiex tiġi vverifikata l-affidabbiltà ta' dan tal-aħhar. L-ittestjar jista' jiġi esternalizzat. Jekk dak l-ittestjar jidentifika xi diskrepanza, għandha ssir investigazzjoni u jittiehdu l-miżuri xierqa. L-aċċettazzjoni taċ-ċertifikati tal-analiżi mill-manifattur jew mill-fornitur tal-materjal għandha titwaqqaf sakemm daww il-miżuri jiġu implimentati.

4. Għandha tkun meħtieġa esperjenza suffiċjenti mal-fornitur jew il-manifattur rilevanti tas-sustanzi attivi, inkluża l-valutazzjoni tal-lottijiet li jkunu waslu qabel u l-istorja tal-konformità, qabel ma jitnaqqas l-ittestjar intern. Kwalunkwe bidla sinifikanti fil-proċess tal-manifattura jew tal-ittestjar tas-sustanzi attivi għandha titqies ukoll bħala fattur rilevanti.

5. L-awditis fis-siti tal-manifatturi u d-distributuri ta' sustanzi attivi għandhom jitwettqu f'intervalli xierqa skont approċċ ibbażat fuq ir-riskju biex jiġi kkonfermat li dawn jikkonformaw ma' prassi tajba ta' manifattura u prattika tajba ta' distribuzzjoni u mal-ispeċifikazzjonijiet ipprovduti. Għandha tinghata kunsiderazzjoni speċifika għall-kontaminazzjoni kroċjata potenzjali minn materjali oħra fuq il-post. In-nuqqasijiet għandhom jiġu identifikati b'mod ċar u għandhom jiġu implimentati azzjonijiet korrettivi u preventivi kif xieraq.

Artikolu 29

Prevenzjoni tal-kontaminazzjoni kroċjata

1. Il-produzzjoni ta' prodotti mhux mediċinali għandha generalment tiġi evitata f'żoni u b'taġħmir maħsub għall-produzzjoni ta' prodotti mediċinali veterinarji, sakemm ma jiġux applikati miżuri għall-prevenzjoni tal-kontaminazzjoni kroċjata b'mod effettiv. B'mod partikolari, il-produzzjoni jew il-ħżin ta' sustanzi kimiċi użati fil-bijoċidi u fil-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti għandhom jiġu evitati f'żoni użati għall-manifattura jew għall-ħżin ta' prodotti mediċinali veterinarji, hliet meta l-istess sustanza u l-grad tagħha jintużaw ukoll għall-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji.
2. Meta l-prodotti mediċinali veterinarji jiġu prodotti f'żona kondiwiża ma' prodotti mhux mediċinali, għandha tiġi implimentata prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali f'dan il-qasam.
3. Operazzjonijiet fuq prodotti differenti ma għandhomx jitwettqu simultanjament jew konsekuttivament fl-istess kamra sakemm ma jkunx hemm riskju ta' taħwid jew kontaminazzjoni kroċjata.
4. Qabel ma tibda kwalunkwe operazzjoni ta' manifattura, għandhom jittiehdu passi biex jiġi żgurat li ż-żona tax-xogħol u t-taġħmir ikunu nodfa u hielsa minn kwalunkwe materjal, prodott, residwu tal-prodott jew dokument mhux meħtieġ għall-operazzjoni attwali. It-taħwid tal-materjali għandu jiġi evitat.
5. F'kull stadju tal-produzzjoni, il-prodotti u l-materjali għandhom jiġu protetti minn kontaminazzjoni mikrobika u kontaminazzjoni ohra. Ir-riskju ta' kontaminazzjoni kroċjata għandu jiġi vvalutat billi jitqiesu l-karatteristiċi tal-prodott u tal-proċess tal-manifattura. Ir-riskju ta' kontaminazzjoni kroċjata aċċidentali li tirriżulta mir-rilaxx mhux ikkontrollat ta' trab, gassijiet, fwar, aerosols, materjal ġenetiku jew organiżmi minn sustanzi attivi jew materjali ohra użati fil-produzzjoni, minn residwi fuq it-taġħmir u mill-ilbies tal-operaturi għandu jiġi vvalutat.
6. Għandhom jiġu stabbiliti miżuri għall-prevenzjoni tal-kontaminazzjoni kroċjata identifikata abbażi tal-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità. Il-miżuri li jistgħu jitqiesu biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni kroċjata jinkludu:
 - (a) id-dedikazzjoni ta' sit shiħ ta' manifattura jew ta' żona ta' produzzjoni awtonoma fuq manifattura ta' kampanja (separazzjoni fiż-żmien) segwita minn proċess ta' tindif ta' effettività vvalidata;
 - (b) l-użu ta' żoni segregati;
 - (c) l-użu ta' sistemi magħluqa għall-ipproċessar u għat-trasferiment ta' materjal jew prodott;
 - (d) l-użu ta' airlocks u kaskata tal-pressjoni biex jikkonfinaw kontaminanti potenzjali fl-arja f'żona speċifikata;
 - (e) l-użu ta' sistemi ta' lqugħ fiżiċi, inkluzi iżolaturi, bħala miżuri ta' konteniment;
 - (f) id-dedikazzjoni ta' taġħmir speċifiku jew ċerti partijiet tiegħu (eż. filtri) għal tip partikolari ta' prodott bi profil ta' riskju speċifiku;
 - (g) l-użu ta' teknoloġiji li jintużaw darba biss mhux riutilizzabbli;
 - (h) l-implimentazzjoni ta' proċeduri vvalidati ta' tindif jew dekontaminazzjoni adattati għall-karatteristiċi speċifiċi tal-prodott u tal-proċess tal-manifattura. Il-proċeduri ta' tindif jew dekontaminazzjoni li huma meħtieġa, inkluzi l-frekwenza tagħhom, għandhom jiġu ddeterminati abbażi ta' valutazzjoni tar-riskju;
 - (i) miżuri organizzattivi xierqa ohra, bħaż-żamma ta' lbies protettiv speċifiku f'żoni fejn jiġu pproċessati prodotti f'riskju għoli ta' kontaminazzjoni, l-implimentazzjoni ta' miżuri adegwati għall-immaniġġjar tal-iskart, l-ilma tat-tlaħliħ ikkontaminat u l-ġagagi mahmuga, jew l-impożizzjoni ta' restrizzjonijiet fuq il-moviment tal-persunal.
7. L-istrategija ta' kontroll għandha tindirizza r-riskji potenzjali kollha, inkluzi l-miżuri fil-livell tal-post, it-taġħmir u l-persunal, il-kontrolli fuq il-materjali użati fil-manifattura, l-implimentazzjoni ta' proċeduri effettivi ta' sterilizzazzjoni u sanitizzazzjonijiet, u sistemi ta' monitoraġġ adegwati. It-totalità tal-miżuri applikati għandha tiżgura n-nuqqas ta' kontaminazzjoni tal-prodotti manifatturati fis-sit tal-manifattura. Ma għandhiex titqieghed biss dipendenza fuq kwalunkwe proċess terminali jew test tal-prodott lest.

8. L-effettività tal-miżuri implimentati għandha tiġi rieżaminata perjodikament skont il-proċeduri stabbiliti. Din il-valutazzjoni għandha twassal għall-implimentazzjoni ta' azzjonijiet korrettivi u preventivi meta mehtieg.

Artikolu 30

Operazzjonijiet ta' imballaġġ

1. L-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li jkun qed jiġi mmaniġġjat għandhom jintwerew f'kull stazzjon jew linja tal-imballaġġ.
2. Il-kontenituri għall-mili għandhom ikunu nodfa qabel ma jimtlew. Il-mili u l-issigillar għandhom jiġu segwiti malajr kemm jista' jkun bit-tikkettar. Jekk ma jkunx possibbli, għandhom jiġu applikati proċeduri xierqa biex jiġi evitat taħwid jew tikkettar hażin.
3. It-twettiq korrett tal-operazzjonijiet tal-istampar (pereżempju n-numri tal-kodiċi, id-dati tal-iskadenza) għandu jiġi kkontrollat u rreġistrat. L-informazzjoni stampata u imbazzata fuq il-materjali tal-imballaġġ għandha tkun ċara u reżistenti għat-telf ta' kulur jew għat-thassir.
4. Għandhom isiru verifiki biex jiġi żgurat li kwalunkwe qarrej ta' kodiċi elettroniku, apparat li jghodd it-tikketti jew apparat simili jkun qed jaħdem b'mod korrett.
5. Għandhom jiġu implimentati miżuri xierqa biex jiġi evitat taħwid, bħall-ħżin u t-trasport ta' tikketti maqtugħin u materjali oħra stampati sfużi f'kontenituri magħluqa separati. Għandha tingħata attenzjoni speċjali meta jintużaw it-tikketti maqtugħa u meta jsir stampar żejjed offline. Biex jiġi evitat it-taħwid, it-tikketti roll-feed huma generalment preferibbli mit-tikketti maqtugħin.
6. Il-kontrolli li ġejjin għandhom jitwettqu fuq il-prodott matul l-operazzjonijiet tal-imballaġġ:
 - (a) id-dehra generali tal-imballaġġ;
 - (b) jekk l-imballaġġ humiex kompluti;
 - (c) jekk jintużawx il-prodotti u l-materjali tal-imballaġġ korretti;
 - (d) jekk xi stampar żejjed huwiex korrett;
 - (e) il-funzjonament korrett tal-monitors tal-linji.

Il-kampjuni li jittiehdu mil-linja tal-imballaġġ ma għandhomx jiġu rritornati.

7. Kwalunkwe diskrepanza sinifikanti jew mhux tas-soltu osservata matul ir-rikonċiljazzjoni tal-ammont ta' prodotti bl-ingrossa u materjali tal-imballaġġ u l-ghadd ta' unitajiet prodotti għandha tiġi investigata u solvuta qabel ir-rilaxx tal-prodott.
8. Materjal tal-imballaġġ immedjat skadut jew obsolet jew materjal tal-imballaġġ stampat għandu jinqered u tali rimi għandu jiġi rreġistrat. Għandha tiġi segwita proċedura dokumentata jekk il-materjali stampati mhux kodifikati jiġu rritornati għall-istokk.

Artikolu 31

Materjali rrifjutati, irkuprati u rritornati

1. Il-materjali rrifjutati għandhom ikunu mmarkati b'mod ċar bħala tali u maħżuna separatament f'żoni ristretti. Dawn għandhom jew jintbagħtu lura lill-fornituri jew, meta xieraq, jiġu riproċessati jew meqruda. Tkun xi tkun l-azzjoni li tittiehed, din għandha tiġi approvata u rreġistrata minn persunal awtorizzat.
2. Ir-riproċessar tal-materjali rrifjutati jista' jiġi aċċettat biss b'mod eċċezzjonali u dment li l-kwalità tal-prodott finali ma tkunx affettwata u li l-ispeċifikazzjonijiet stabbiliti fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni jiġu ssodisfati. L-irkupru ta' materjali li jikkonformaw mal-ispeċifikazzjonijiet mehtieġa minn lott distint huwa possibbli biss wara evalwazzjoni tar-riskji, inkluż kwalunkwe effett possibbli fuq il-hajja fuq l-ixkaffa. Għandhom jinżammu rekords.
3. Il-htieġa għal ittestjar addizzjonali ta' kwalunkwe prodott lest li jkun ġie riproċessat, jew li fih ikun ġie inkorporat materjal riproċessat, għandha tiġi evalwata mid-dipartiment tal-kontroll tal-kwalità.

4. Il-prodotti ritornati, li jkunu hallew il-kontroll tal-manifattur, għandhom jinqerdu, sakemm il-kwalità tagħhom ma tiġix ikkonfermata mid-dipartiment tal-kontroll tal-kwalità. In-natura tal-prodott, il-kundizzjoni u l-istorja tiegħu, kwalunkwe kundizzjoni speċjali tal-ħżin, u ż-żmien li jkun għadda minn meta nħareġ għandhom jitqiesu f'dik il-valutazzjoni. Meta jkun hemm xi dubju dwar il-kwalità tal-prodott, dan ma għandux jitqies xieraq għall-ħruġ mill-ġdid jew għall-użu mill-ġdid. Kwalunkwe azzjoni meħuda għandha tiġi rreġistrata.

Artikolu 32

Użu tar-radjazzjoni jonizzanti

L-użu tar-radjazzjoni jonizzanti fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji għandu jikkonforma mar-rekwiżiti addizzjonali stabbiliti fl-Anness VII.

KAPITOLU VII

KONTROLL TAL-KWALITÀ

Artikolu 33

Rekwiżiti ġenerali għall-kontroll tal-kwalità

1. Għandu jiġi stabbilit u miżmum dipartiment ta' kontroll tal-kwalità indipendenti minn dipartimenti oħra.
2. Id-dipartiment tal-kontroll tal-kwalità għandu jiġi allokat riżorsi adegwati, inkluż fir-rigward ta' persunal, bini u tagħmir, biex jiġi żgurat li l-kontroll tal-kwalità jkun jista' jitwettagħ b'mod effettiv filwaqt li jitqiesu n-natura u d-daqs tal-operazzjonijiet ta' manifattura.
3. Id-dipartiment tal-kontroll tal-kwalità għandu jiżgura li jitwettqu t-testijiet rilevanti u li l-materjali ma jiġux rilaxxati għall-użu, u lanqas il-prodotti rilaxxati għall-bejgħ jew għall-provvista, sakemm il-kwalità tagħhom tkun giet iġġudikata bħala sodisfaċenti. Id-dipartiment tal-kontroll tal-kwalità huwa mill-inqas responsabbli għal dawn li ġejjin:
 - (a) l-istabbiliment, il-validazzjoni u l-implimentazzjoni ta' proċeduri ta' kontroll tal-kwalità;
 - (b) is-sorveljanza tal-kontroll tal-kampjuni ta' referenza u dawk miżmuma tal-materjali u tal-prodotti, meta applikabbli;
 - (c) l-iżgurar tat-tikkettar korrett tal-kontenituri tal-materjali u tal-prodotti;
 - (d) l-iżgurar tal-monitoraġġ tal-istabbiltà tal-prodotti;
 - (e) il-partecipazzjoni fl-investigazzjoni tal-ilmenti relatati mal-kwalità tal-prodott.

L-attivitajiet kollha msemmija fl-ewwel subparagrafu, il-punti (a) sa (e) għandhom jitwettqu f'konformità mal-proċeduri bil-miktub u, meta meħtieġ, jiġu rreġistrati.

4. Il-kap tal-kontroll tal-kwalità jissorvelja l-proċeduri kollha tal-kontroll tal-kwalità. B'mod partikolari, għandu jkun responsabbli għall-kompiti li ġejjin:
 - (a) l-approvazzjoni tal-ispeċifikazzjonijiet, tal-struzzjonijiet ta' kampjunar, tal-metodi tal-ittestjar u ta' proċeduri oħra tal-kontroll tal-kwalità;
 - (b) l-iżgurar li jitwettgħ l-ittestjar meħtieġ u li r-rekords assoċjati jiġu evalwati;
 - (c) l-iżgurar li jsiru l-validazzjonijiet xierqa;
 - (d) l-approvazzjoni jew rifjut ta' materjali użati fil-produzzjoni, prodotti intermedji, prodotti bl-ingrossa u prodotti lesti;
 - (e) l-iżgurar tal-kwalifika u l-manutenzjoni tal-bini u t-tagħmir użat għall-kontroll tal-kwalità;
 - (f) l-approvazzjoni u monitoraġġ ta' kwalunkwe analista tal-kuntratt.

5. Il-persunal involut fil-kontroll tal-kwalità għandu jkollu aċċess għaż-żoni tal-produzzjoni u għad-dokumenti kollha li huma meħtieġa għall-valutazzjoni tal-kontroll tal-kwalità, inklużi:

- (a) l-ispeċifikazzjonijiet;
- (b) il-proċeduri li jiddeskrivu l-kampjunar u l-ittestjar;
- (c) ir-rapporti tal-ittestjar u ċ-ċertifikati tal-analiżi;
- (d) il-proċeduri għall-kalibrizzjoni u l-kwalifikazzjoni tal-istrumenti u l-manutenzjoni tat-tagħmir u r-rekords rilevanti;
- (e) ir-rekords ta' validazzjoni tal-metodi tal-ittestjar, meta applikabbli;
- (f) id-data ta' monitoraġġ ambjentali għall-arja, l-ilma u utilitajiet oħra, meta meħtieġ;
- (g) il-proċeduri għall-investigazzjoni ta' riżultati barra mill-ispeċifikazzjoni u barra mix-xejriet.

6. Id-data rilevanti tal-kontroll tal-kwalità, bħar-riżultati tat-testijiet, ir-rendimenti u d-data ambjentali, għandha tiġi vvalutata b'mod li jippermetti l-evalwazzjoni tax-xejriet. Fil-każ ta' speċifikazzjonijiet jew xejriet atipici sinifikanti, għandu jiġi vvalutat l-impatt possibbli tagħhom fuq il-lottijiet fis-suq. Meta wara dik il-valutazzjoni jiġi konkluż li l-kwalità tal-prodott mediċinali veterinarju kkummerċjalizzat tista' tiġi affettwata jew li jista' jkun mistenni nuqqas ta' provvista, l-awtoritajiet kompetenti għandhom jiġu infurmati.

7. Għandha titwettaq verifika tal-kontroll tal-kwalità qabel ma prodott mediċinali veterinarju lest jiġi rilaxxat għall-bejgħ jew għad-distribuzzjoni. Dik il-verifika għandha tkopri l-fatturi rilevanti kollha, inklużi l-kundizzjonijiet tal-produzzjoni, ir-riżultati tal-ittestjar waqt il-proċess, rieżami tad-dokumentazzjoni tal-manifattura (inkluż l-imballaġġ), il-konformità mal-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott lest u l-eżami tal-pakkett finali lest.

8. L-attivitajiet ta' kontroll tal-kwalità jistgħu jiġu esternalizzati dment li jiġu rispettati r-rekwiżiti stabbiliti fl-Artikolu 43. Meta t-testijiet fuq il-materjali użati fil-manifattura tal-prodotti mediċinali veterinarji jiġu esternalizzati, l-awditi għandhom jitwettqu mill-manifattur jew permezz ta' parti terza biex tiġi żgurata l-konformità mar-rekwiżiti rilevanti tal-prassi tajba ta' manifattura u l-ispeċifikazzjonijiet jew il-metodi pprovduti.

Artikolu 34

Kampjunar

1. Għandu jiġi stabbilit pjan ta' kampjunar, li għandu jqis ir-riskji għall-kwalità tal-prodott mediċinali veterinarju u jindirizza l-materjali differenti użati fil-proċess tal-manifattura kif ukoll l-istadij varji tal-produzzjoni.

2. Il-kampjuni għandhom ikunu rappreżentattivi tal-lott tal-materjali jew tal-prodotti li minnhom jittiehdu. Il-kampjunar għandu jsir f'konformità mal-proċeduri bil-miktub li jiddeskrivu mill-inqas dan li ġej:

- (a) l-ammont ta' kampjun li għandu jittiehed;
- (b) it-tagħmir u l-kontenituri li għandhom jintużaw;
- (c) il-prekawzjonijiet li għandhom jiġu osservati biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni;
- (d) il-prekawzjonijiet oħra li għandhom jiġu osservati, b'mod partikolari fil-każ ta' materjali sterili jew noċivi;
- (e) il-kundizzjonijiet tal-ħżin għall-kampjuni meħuda;
- (f) l-istruzzjonijiet tat-tindif għat-tagħmir użat.

3. Il-persunal inkarigat mit-teħid tal-kampjuni għandu jirċievi taħriġ dwar dan li ġej:

- (a) it-tekniki u tagħmir għall-kampjunar;
- (b) ir-riskji ta' kontaminazzjoni kroċjata;
- (c) il-prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu fir-rigward ta' sustanzi instabbli jew sterili;
- (d) il-ħtieġa li tiġi rreġistrata kwalunkwe ċirkostanza mhux mistennija jew mhux tas-soltu;
- (e) aspetti oħra rilevanti għall-implimentazzjoni tal-proċeduri tal-kampjunar.

4. Il-kontenituri tal-kampjuni għandu jkollhom tikketta li tindika l-kontenut, in-numru tal-lott, id-data tal-kampjunar u l-kontenituri li minnhom ikunu ttiehdu l-kampjuni. Meta l-kontenituri jkunu żgħar wisq, jista' jiġi meqjus l-użu ta' barcodes jew mezzi oħra li jippermettu l-aċċess għal dik l-informazzjoni.

Il-kontenituri tal-kampjuni għandhom jiġu mmanigġjati u maħżuna b'mod li jimminimizza r-riskju ta' taħwid jew id-deterjorament tal-kontenut tagħhom. Il-kundizzjonijiet tal-ħżin stabbiliti fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għandhom jiġu applikati.

5. Il-kampjuni għandhom jinżammu għad-dispożizzjoni tal-awtoritajiet kompetenti għall-perjodi li ġejjin:

- (a) Il-kampjuni ta' referenza u/jew il-kampjuni miżmuma minn kull lott ta' prodott lest għandhom jinżammu għal mill-inqas sena wara d-data ta' skadenza. Il-kampjun ta' referenza għandu jkun inkluż fl-imballaġġ immedjat lest tiegħu. Madankollu, fil-każ ta' preżentazzjonijiet ta' volum kbir, fejn ma jkunx fattibbli li jinżammu kampjuni minn kull lott fl-imballaġġ finali tiegħu, il-manifattur għandu jiżgura li jinżammu kampjuni suffiċjenti rappreżentattivi ta' kull lott u li l-kontenitur użat għall-ħżin ikun magħmul mill-istess materjal bħall-kontenitur immedjat li fih il-prodott jiġi kkummerċjalizzat.
- (b) Il-kampjuni ta' referenza ta' materjali użati fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji, għajr solventi, gassijiet jew ilma, għandhom jinżammu għal mill-inqas sentejn wara r-rilaxx tal-prodott. Dak il-perjodu jista' jitqassar jekk il-perjodu ta' stabbiltà tal-materjal, kif indikat fl-ispeċifikazzjoni rilevanti, ikun iqsar.
- (c) Il-kampjuni tal-materjali tal-imballaġġ għandhom jinżammu għat-tul tal-ħajja fuq l-ixkaffa tal-prodott lest ikkonċernat. Għal dan l-ghan, iż-żamma ta' materjali stampati bħala parti mill-kampjuni ta' referenza u/jew daww miżmuma hija aċċettabbli wkoll.

Għall-prodotti lesti, il-kampjuni ta' referenza u daww miżmuma jistgħu jitqiesu bħala interkambjabbli.

6. Il-kampjuni ta' referenza għandhom ikunu ta' daqs suffiċjenti biex jippermettu t-twertiq f'mill-inqas żewġ okkażjonijiet tal-kontrolli analitiċi shah fuq il-lott f'konformità mal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

7. F'każijiet meta d-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni ma jkunx l-entità responsabbli għar-rilaxx tal-lott jew meta diversi siti jkunu responsabbli għall-manifattura jew għar-rilaxx tal-lott, ir-responsabbiltà għat-tehid u l-ħżin tal-kampjuni ta' referenza u ta' daww miżmuma għandha tiġi definita bil-miktub.

8. Għandha tiġi żgurata l-kapaċità li jsir l-ittestjar rilevanti matul il-ħajja fuq l-ixkaffa tal-prodott mediċinali veterinarju.

Artikolu 35

Ittestjar

1. Għandhom jitwettqu testijiet biex jiġi żgurat li kull lott tal-prodott lest jissodisfa l-ispeċifikazzjonijiet rilevanti u huwa f'konformità mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. It-testijiet għandhom jitwettqu fi stadji xierqa tal-produzzjoni biex jiġu kkontrollati daww il-kundizzjonijiet li huma importanti għall-kwalità tal-prodott. Il-metodi tal-ittestjar għandhom jiġu vvalidati.

2. Ir-rekords li ġejjin għandhom jinżammu b'rabta mat-testijiet imwettqa:

- (a) l-isem tal-materjal jew tal-prodott u, meta applikabbli, il-forma tad-dożaġġ;
- (b) in-numru tal-lott u, meta xieraq, il-manifattur jew il-fornitur;
- (c) ir-referenzi għall-ispeċifikazzjonijiet u l-proċeduri tal-ittestjar rilevanti;
- (d) ir-riżultati tat-testijiet, inklużi l-osservazzjonijiet u l-kalkoli, u r-referenza għal kwalunkwe ċertifikat ta' analiżi;
- (e) id-dati tal-ittestjar;
- (f) l-identifikazzjoni tal-persuni li wettqu l-ittestjar;
- (g) l-identifikazzjoni tal-persuni li vverifikaw l-ittestjar u l-kalkoli, meta xieraq;

- (h) dikjarazzjoni ċara ta' approvazzjoni jew rifjut (jew deċiżjoni oħra dwar l-istatus) u l-firma datata tal-persuna responsabbli;
- (i) ir-referenza għat-tagħmir użat.

3. L-istandards ta' referenza għandhom ikunu adattati għall-użu maħsub tagħhom. L-istatus ta' kwalifika jew ċertifikazzjoni tagħhom għandu jiġi ddokumentat. Kull meta jeżistu standards ta' referenza kompendjarji minn sors rikonoxxut ufficjalment, dawn għandhom preferibbilment jintużaw bħala standards ta' referenza primarji, sakemm ma jkunx iġġustifikati kif xieraq. L-użu ta' standards sekondarji għandu jiġi ddokumentat u għandha tintwera t-traċċabbiltà tagħhom mal-istandards primarji. Il-materjali kompendjarji għandhom jintużaw għall-iskop deskritt fil-monografija xierqa sakemm ma jkunx awtorizzat mod ieħor mill-awtorità kompetenti rilevanti.

4. Il-materjali użati għat-testijiet tal-kontroll tal-kwalità, bħar-reagenti, il-media tat-tkabbir, l-oġġetti tal-ħġieg, u l-istandards ta' referenza għandhom ikunu ta' kwalità xierqa u użati skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur sakemm dan ma jkunx iġġustifikat xjentifikament. Id-data tal-iskadenza tar-reagenti u tal-media tat-tkabbir għandha tiġi indikata fuq it-tikketta, flimkien mal-kundizzjonijiet speċifiċi tal-ħżin. Meta mehtieg, il-verifika jew l-ittestjar tal-identità għandhom jiġu meqjusa malli jaslu jew qabel l-użu.

5. Meta xieraq, l-annimali użati għall-ittestjar ta' komponenti, materjali jew prodotti għandhom jitqieghdu fi kwarantina qabel l-użu. Dawn għandhom jinżammu u jiġu kkontrollati b'mod li jiżgura l-adegwatezza tagħhom għall-użu maħsub. Barra minn hekk, dawn għandhom jiġu identifikati u għandhom jinżammu rekords adegwati li juru l-istorja tal-użu tagħhom.

6. Il-media u r-razez mikrobijologiċi użati għandhom jiġu dekontaminati f'konformità ma' proċedura standard u jintremew b'mod li tiġi evitata l-kontaminazzjoni kroċjata.

Artikolu 36

Programm ta' stabbiltà kontinwu

1. Wara li tinghata l-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni, għandu jiġi implimentat programm biex jiġi vverifikat li, fil-kundizzjonijiet tal-ħżin rilevanti speċifikati fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u fl-imballaġġ kif maħsub għall-kummerċjalizzazzjoni, il-prodott mediċinali veterinarju jibqa' fi hdan l-ispeċifikazzjonijiet matul il-hajja fuq l-ixkaffa ("programm ta' stabbiltà kontinwu").

2. Il-programm ta' stabbiltà kontinwu għandu jiġi deskritt fi protokoll bil-miktub li għandu jiddeskrivi, fost l-oħrajn, in-numru ta' lottijiet, il-metodi tal-ittestjar li għandhom jintużaw, il-kriterji ta' aċċettazzjoni u l-intervalli tal-ittestjar. Il-metodologija fil-programm ta' stabbiltà kontinwu tista' tvarja mill-approċċ segwit biex tinkiseb id-data dwar l-istabbiltà sottomessa fl-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni (eż. frekwenza differenti tal-ittestjar), dment li din tkun ġustifikata.

3. L-istudji dwar l-istabbiltà kontinwi għandhom ġeneralment jitwettqu fuq il-prodott lest kif rilaxxat mill-manifattur, sakemm approċċ differenti ma jkunx debitament ġustifikat. Meta prodotti intermedji jew prodotti bl-ingrossa jinħażnu għal perjodi ta' żmien estenzi, għandha tinghata kunsiderazzjoni biex fil-programm ta' stabbiltà kontinwu jiġu inklużi dawk il-lottijiet li jkunu ġew manifatturati minn materjali maħżuna għal perjodi itwal ta' żmien. Studji ta' stabbiltà dwar il-prodott rikostitwit ma għandhomx għalfejn isiru bħala parti mill-programm ta' stabbiltà kontinwu.

4. L-ghadd ta' lottijiet u l-frekwenza tal-ittestjar għandhom ikunu adegwati biex jippermettu analiżi tax-xejriet u għandhom iqisu r-riskji, bħal bidliet sinifikanti fil-produzzjoni, devjazzjonijiet sinifikanti, u operazzjonijiet ta' hdim mill-ġdid jew riproċessar. Mill-inqas lott wiehed tal-prodott għal kull qawwa u tip ta' imballaġġ għandu jiġi inkluż kull sena fil-programm ta' stabbiltà kontinwu, sakemm l-ebda wiehed ma jiġi prodott f'sena partikolari jew sakemm frekwenza differenti ma tkunx ġustifikata mod ieħor. B'mod partikolari, meta l-monitoraġġ kontinwu tal-istabbiltà jkun jehtieg ittestjar bl-użu tal-annimali u ma tkun disponibbli l-ebda teknika alternattiva xierqa, il-frekwenza tal-ittestjar tista' tiġi adattata. L-approċċi tal-bracketing u tal-matrixing jistgħu jiġu applikati jekk ikunu ġġustifikati xjentifikament fil-protokoll.

5. Ir-riżultati tal-istudji dwar l-istabbiltà kontinwi għandhom ikunu soġġetti għal rieżami perijodiku u jkunu disponibbli għall-persunal ewlieni u, b'mod partikolari, għall-persuna kwalifikata. Għandu jinżamm sommarju tad-data kollha ġġenerata.

Artikolu 37

Trasferiment tekniku tal-metodi tal-ittestjar

1. Qabel it-trasferiment ta' metodu tal-ittestjar, is-sit ta' trasferiment għandu jivverifika li l-metodu tal-ittestjar jikkonforma mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u mar-rekwiżiti regolatorji rilevanti.
2. It-trasferiment tal-metodi tal-ittestjar minn laboratorju wiehed (laboratorju tat-trasferiment) għal laboratorju iehor (laboratorju riċeventi) għandu jiġi deskritt fi protokoll dettaljat.
3. Il-protokoll għandu jinkludi, fost l-oħrajn, l-elementi li ġejjin:
 - (a) l-identifikazzjoni tal-ittestjar li għandu jsir u l-metodu tal-ittestjar rilevanti li qed jiġi ttrasferit;
 - (b) l-identifikazzjoni ta' kwalunkwe rekwiżit speċifiku ta' taħriġ;
 - (c) l-identifikazzjoni tal-istandards u l-kampjuni li għandhom jiġu ttestjati;
 - (d) l-identifikazzjoni ta' kwalunkwe kundizzjoni speċjali tat-trasport u tal-ħżin tal-oġġetti tat-test;
 - (e) il-kriterji ta' aċċettazzjoni.
4. Id-devjazzjonijiet mill-protokoll għandhom jiġu investigati qabel l-gheluq tal-proċess ta' trasferiment tekniku. Ir-rapport ta' trasferiment tekniku għandu jiddokumenta l-eżitu komparattiv tal-proċess u għandu jidentifika oqsma li jehtieġu validazzjoni mill-ġdid tal-metodu tal-ittestjar ulterjuri, jekk applikabbli.

KAPITOLU VIII

ĊERTIFIKAZZJONI U RILAXX TAL-LOTT

Artikolu 38

Persuna kwalifikata

1. Kull sit tal-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji fl-Unjoni għandu jkollu mill-inqas persuna kwalifikata waħda.
2. Sabiex tikkonforma mal-obbligu stabbilit skont l-Artikolu 97(6) tar-Regolament (UE) 2019/6, il-persuna kwalifikata għandha, bħala minimu, tivverifika l-aspetti li ġejjin:
 - (a) is-sors u l-ispeċifikazzjonijiet għall-materjali użati fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji u l-materjali tal-imballaġġ jikkonformaw mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni;
 - (b) is-sustanzi attivi jkunu ġew manifatturati f'konformità ma' prassi tajba ta' manifattura u distribwiti f'konformità ma' prattika tajba ta' distribuzzjoni;
 - (c) meta applikabbli, is-sigurtà virali u mikrobika u l-istatus tat-TSE (enċefalopatija sponġiformi trażmissibbli) tal-materjali kollha użati fil-manifattura huma konformi mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni;
 - (d) il-passi kollha tal-manifattura, inklużi l-kontrolli u l-ittestjar, ikunu saru f'konformità mal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u f'sit ta' manifattura awtorizzat fiha u f'konformità ma' prassi tajba ta' manifattura;
 - (e) ikunu saru l-kontrolli u l-verifiki kollha meħtieġa ta' waqt il-proċess, inkluż il-monitoraġġ ambjentali, u jkunu jeżistu rekords xierqa;
 - (f) id-data tat-test tal-kontroll tal-kwalità tal-prodott lest tikkonforma mal-ispeċifikazzjonijiet rilevanti jew, meta applikabbli, mal-programm tal-ittestjar tar-rilaxx f'hin reali;
 - (g) id-data kontinwa dwar l-istabbiltà tkompli tappoġġa ċ-ċertifikazzjoni;
 - (h) l-impatt ta' kwalunkwe devjazzjoni għall-proċess tal-manifattura jew l-ittestjar ikun ġie evalwat u kwalunkwe verifika u test addizzjonali jkunu tlestew;
 - (i) l-impatt ta' kwalunkwe bidla fil-proċess tal-manifattura jew fl-ittestjar ikun ġie evalwat u jkunu tlestew kwalunkwe verifika u test addizzjonali;

- (j) l-awditi tas-siti u tas-siti tal-manifattura involuti fil-manifattura jew fl-ittestjar tas-sustanzi attivi jappoġġaw iċ-ċertifikazzjoni tal-lott;
- (k) ikunu fis-sehh miżuri relatati mal-implimentazzjoni tal-manifattura jew l-ittestjar esternalizzati, kif previst fl-arrangamenti tas-subkuntrattar;
- (l) l-investigazzjonijiet kollha dwar kwistjonijiet li jista' jkollhom impatt fuq il-kwalità tal-lott li jkun qed jiġi ċċertifikat ikunu tlestew sa grad suffiċjenti biex jappoġġaw iċ-ċertifikazzjoni tal-lott;
- (m) il-programm ta' awtospezzjoni huwa attiv.

Il-persuna kwalifikata, filwaqt li tkun responsabbli biex tiżgura li l-verifiki stabbiliti fl-ewwel subparagrafu jsiru, tista' tiddelega dawk il-kompiti lil persunal imharreġ kif xieraq jew lil partijiet terzi.

3. Il-persuna kwalifikata għandu jkollha aċċess għal kwalunkwe dokumentazzjoni rilevanti għall-passi li għalihom hu jew hija jassumi/tassumi r-responsabbiltà, inklużi d-dettalji tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni mehtieġa biex jiġi vvalutat jekk ir-rekwiżiti rilevanti ġewx issodisfati u d-data rilevanti dwar il-proċess kollu tal-manifattura tal-prodott mediċinali veterinarju, inklużi l-attivitajiet ta' importazzjoni, jekk ikun hemm.

4. Meta aktar minn persuna kwalifikata waħda tkun involuta fil-valutazzjoni ta' lott wiehed ta' prodott mediċinali veterinarju, it-tqassim tar-responsabbiltajiet bejniethom, inklużi dettalji dwar ir-responsabbiltà għall-valutazzjoni ta' kwalunkwe devjazzjoni, għandu jiġi stabbilit b'mod ċar bil-miktub.

5. Il-persuna kwalifikata tista' tiddependi fuq awditi mwettqa minn partijiet terzi li jiċċertifikaw il-konformità ma' prassi tajba ta' manifattura f'siti speċifiċi ta' manifattura. F'tali każijiet, għandhom japplikaw ir-rekwiżiti fl-Artikolu 43. Il-persuna kwalifikata għandu jkollha aċċess għal kwalunkwe dokumentazzjoni li tkun rilevanti għar-rieżami tal-eżitu tal-awditu.

Għall-approvazzjoni tar-rapport tal-awditu, il-persuna kwalifikata għandha tqis dan li ġej:

- (a) jekk ir-rapport tal-awditu jindirizzax rekwiżiti ġenerali ta' prassi tajba ta' manifattura, b'has-sistema ta' ġestjoni tal-kwalità u l-proċeduri ta' produzzjoni u kontroll tal-kwalità relatati mal-prodott fornut, b'livell suffiċjenti ta' dettall sabiex jippermetti konkluzjoni li l-attivitajiet rilevanti koperti mill-awditu jikkonformaw mal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u l-prassi tajba ta' manifattura;
- (b) fil-każ ta' attivitajiet esternalizzati, jekk kienx hemm verifika tal-konformità mal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u l-prassi tajba ta' manifattura.

Artikolu 39

Ċertifikazzjoni u rilaxx tal-lott

1. Lottijiet ta' prodotti mediċinali veterinarji jistgħu jiġu rilaxxati għall-bejgħ jew għall-provvista fis-suq biss wara li persuna kwalifikata tiċċertifika – permezz ta' rapport ta' kontroll – li kull lott ta' prodott mediċinali veterinarju jkun ġie mmanifatturat u ttestjat f'konformità mar-rekwiżiti tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u l-prassi tajba ta' manifattura. Iċ-ċertifikazzjoni tista' ssir biss mill-persuna kwalifikata ta' manifattur deskritta fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. Mudell għaċ-ċertifikat tar-rilaxx tal-lott huwa pprovdut fl-Anness VIII.

2. Id-dipendenza mill-persuna kwalifikata fuq l-ittestjar tar-rilaxx f'hin reali jew ir-rilaxx parametrik u hija possibbli biss jekk jiġu ssodisfati l-kundizzjonijiet u r-rekwiżiti stabbiliti fl-Anness IX.

3. L-evidenza taċ-ċertifikazzjoni msemmija fil-paragrafu 1 għandha tiġi rreġistrata mill-persuna kwalifikata f'reġistru jew f'dokument ekwivalenti pprovdut għal dak l-għan. Dak ir-reġistru jew dokument ekwivalenti għandu jinżamm aġġornat u għandu jibqa' għad-dispożizzjoni tal-awtorità kompetenti għal sena wara l-iskadenza tal-lott relatat miegħu jew mill-inqas 5 snin wara iċ-ċertifikazzjoni tal-lott mill-persuna kwalifikata, skont liema jkun l-itwal.

4. Il-persuna kwalifikata li twettaq iċ-ċertifikazzjoni tal-lott ta' prodott mediċinali veterinarju tista' tassumi responsabbiltà shiha għall-istadji kollha tal-manifattura tal-lott jew tista' taqsam din ir-responsabbiltà ma' persuni kwalifikati oħra li jkun kkonfermaw il-konformità ta' passi speċifiċi fil-manifattura u l-kontroll ta' lott.

Jekk sit ta' manifattura jwettaq biss operazzjonijiet ta' manifattura parzjali, il-persuna kkwalifikata f'dak is-sit għandha, mill-inqas, tikkonferma li l-operazzjonijiet imwettqa f'dak is-sit ta' manifattura twettqu f'konformità ma' prassi tajba ta' manifattura u t-termini tal-ftehim bil-miktub li jagħti dettalji tal-operazzjonijiet li għalihom huwa responsabbli s-sit ta' manifattura. Il-manifattura parzjali għandha ssehh biss f'sit ta' manifattura awtorizzat f'konformità mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. Mudell għall-konferma tal-manifattura parzjali huwa pprovdut fl-Anness VIII.

5. Meta diversi lottijiet ta' prodott lest joriġinaw mill-istess lott ta' prodott bl-ingrossa, iċ-ċertifikazzjoni tal-lottijiet differenti ta' prodott lest tista' tkun ibbażata fuq l-ittestjar tal-kontroll tal-kwalità ta' lott iċċertifikat qabel dment li dan ikun iġġustifikat abbażi tal-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità. L-elementi li ġejjin għandhom mill-inqas jiġu vverifikati mill-persuna kwalifikata:

- (a) ikun hemm konformità mar-rekwiżiti rilevanti għall-ħżin tal-prodott bl-ingrossa qabel l-imballaġġ;
- (b) il-lott tal-prodott lest ikun inhażen u, meta applikabbli, ittrasportat skont il-kundizzjonijiet meħtieġa;
- (c) il-konsenja baqgħet sikura u ma hemm l-ebda evidenza ta' tbaġħbis matul il-ħżin jew it-trasport;
- (d) l-identifikazzjoni tal-prodott tkun giet stabbilita;
- (e) il-kampjuni ttestjati huma rappreżentattivi tal-lottijiet kollha tal-prodotti lesti derivati mill-lott tal-prodott bl-ingrossa.

6. Meta l-persuna kwalifikata tiċċertifika lott ta' prodott mediċinali veterinarju f'konformità mal-paragrafu 1, hu jew hija għandu/għandha jassenja/tassenja l-istatus ta' rilaxx lil dak il-lott permezz ta' notifika formali u mhux ambigwa lis-sit tal-manifattura li jirrilaxxa l-prodott.

7. Sakemm jiġi assenjat l-istatus tar-rilaxx imsemmi fil-paragrafu 6, il-lott għandu jibqa' fis-sit tal-manifattura jew jiġi ttrasportat taht kwarantana lejn sit tal-manifattura iehor awtorizzat għal dak l-ghan. Għandhom jiġu stabbiliti salvagwardji biex jiġi żgurat li lottijiet mhux iċċertifikati ma jiġux rilaxxati. Dawk is-salvagwardji jistgħu jkunu fiżiċi (bl-użu ta' segregazzjoni u tikkettar) jew elettronici (bl-użu ta' sistemi kompjuterizzati vvalidati). Meta lottijiet mhux iċċertifikati jiġu mċaqa minn sit tal-manifattura awtorizzat għal iehor, għandhom jibqgħu s-salvagwardji għall-prevenzjoni tar-rilaxx prematur.

Artikolu 40

Kunsiderazzjonijiet addizzjonali għall-importazzjonijiet ta' prodotti mediċinali veterinarji

1. Sabiex ikun hemm konformità mal-obbligu stabbilit skont l-Artikolu 97(7) tar-Regolament (UE) 2019/6, iċ-ċertifikazzjoni mill-persuna kkwalifikata tista' ssehh biss wara li tkun saret importazzjoni fiżika. Is-sit tal-importazzjoni fiżika u s-sit tal-persuna kkwalifikata responsabbli għaċ-ċertifikazzjoni/konferma għandhom jiġu awtorizzati f'konformità mal-Artikolu 88(1) tar-Regolament (UE) 2019/6.

2. Il-kampjunar tal-prodott importat għandu jkun rappreżentattiv b'mod shih tal-lott. Il-kampjuni meħtieġa għall-ittestjar tal-lott importat kif ukoll il-kampjuni ta' referenza u/jew miżmuma jistgħu jittiehdu jew wara l-wasla fl-Unjoni jew fis-sit tal-manifattura fil-pajjiż terz f'konformità ma' proċedura dokumentata. Ir-responsabbiltajiet fir-rigward tal-kampjunar għandhom jiġu definiti fi ftehim bil-miktub bejn is-siti tal-manifattura. Kwalunkwe kampjun meħud barra mill-Unjoni għandu jiġi ttrasportat f'kundizzjonijiet tat-trasport ekwivalenti għal-lott li jirrappreżentaw.

3. Meta l-kampjunar jitwettaq f'sit tal-manifattura ta' pajjiż terz, il-proċedura dokumentata msemmija fil-paragrafu 2 għandha tiġi ġġustifikata f'konformità mal-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità u għandha tinkludi mill-inqas l-elementi li ġejjin:

- (a) awditi tal-attivitatiet ta' manifattura, inkluż il-kampjunar, fis-sit tal-manifattura tal-pajjiż terz u evalwazzjoni tal-passi sussegwenti tat-trasport kemm tal-lott kif ukoll tal-kampjuni biex jiġi żgurat li l-kampjuni jkunu rappreżentattivi tal-lott importat;

- (b) analizi komprensiva li tappoġġa l-konkluzjoni li l-kampjuni meħuda fil-pajjiż terz huma rappreżentattivi tal-lott wara l-importazzjoni, inkluż mill-inqas dan li ġej:
 - deskrizzjoni tal-proċess tal-kampjunar;
 - deskrizzjoni tal-kundizzjonijiet tat-trasport tal-kampjun u tal-lott importat; kwalunkwe differenza għandha tiġi ġġustifikata;
 - analizi komparattiva tal-kampjuni meħuda fil-pajjiż terz u l-kampjuni meħuda wara l-importazzjoni. Fil-każ ta' diskrepanzi jew nuqqas ta' xejriet, dawn għandhom jiġu ddokumentati u investigati;
 - kunsiderazzjoni tal-intervall ta' żmien bejn il-kampjunar u l-importazzjoni tal-lott u l-generazzjoni ta' data biex jiġu sostnuti limiti definiti xierqa;
 - (c) analizi perġodika aleatorja tal-kampjuni meħuda wara l-importazzjoni għandha titwettaq biex tiġġustifika d-dipendenza kontinwa fuq kampjuni meħuda f'pajjiż terz;
 - (d) il-kundizzjonijiet tal-ħżin u t-trasport tal-prodott lest u l-kampjuni, għandhom jiġu kkontrollati qabel ma jiġi ċċertifikat kwalunkwe lott;
 - (e) id-dokumentazzjoni tal-lott ipprovduta mis-sit tal-manifattura ta' pajjiż terz għandha tkun f'format u f'lingwa li tintfieh mill-importatur;
 - (f) id-dokumentazzjoni rilevanti tal-ordni u tal-konsenja għandha tkun disponibbli għall-ispezzjoni fis-sit tal-manifattura responsabbli għaċ-ċertifikazzjoni;
 - (g) meta l-lottijiet jiġu suddiviżi u l-kwantitajiet parzjali jiġu importati separatament, għandha tiġi vverifikata u ddokumentata r-rikonċiljazzjoni tal-kwantitajiet. Kwalunkwe diskrepanza għandha tiġi investigata taħt ir-responsabbiltà tal-persuna kwalifikata responsabbli għaċ-ċertifikazzjoni tal-lott;
 - (h) is-sit tal-manifattura responsabbli għaċ-ċertifikazzjoni għandu jiżgura li jkun hemm fis-seħħ programm ta' stabbiltà kontinwu u li jkunu ttieħdu kampjuni ta' referenza u kampjuni miżmuma. Il-programm ta' stabbiltà kontinwu jista' jitwettaq fis-sit tal-manifattura ta' pajjiż terz.
4. Is-sit tal-manifattura responsabbli għaċ-ċertifikazzjoni għandu jikkwalifika lill-manifattur ta' pajjiż terz u jwettaq monitoraġġ perġodiku, inkluż permezz ta' awditi fuq il-post, biex jiżgura l-konformità ma' prassi tajba ta' manifattura u t-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

Artikolu 41

Operazzjonijiet ta' imballaġġ mill-ġdid

Il-persuna kwalifikata ta' sit tal-manifattura li tkun involuta biss f'operazzjonijiet ta' imballaġġ mill-ġdid għandha tiċċertifika li l-imballaġġ mill-ġdid ikun sar f'konformità mar-rekwiżiti rilevanti tal-prassi tajba ta' manifattura.

Artikolu 42

Immaniġġjar ta' devjazzjonijiet mhux ippjanati

Meta tkun seħħet devjazzjoni mhux ippjanata relatata mal-proċess tal-manifattura jew mal-metodi ta' kontroll analitiku, persuna kwalifikata tista' tikkonferma l-konformità jew tiċċertifika l-lott biss jekk jiġu ssodisfati l-kundizzjonijiet li ġejjin:

- (a) ikun hemm konformità mal-ispeċifikazzjonijiet għas-sustanzi attivi, l-eċċipjenti, il-materjali tal-imballaġġ u l-prodott lest;
- (b) ikun hemm valutazzjoni fil-fond tal-impatt tad-devjazzjoni li tappoġġa konkluzjoni li l-okkorrenza ma jkollhiex effett negattiv fuq il-kwalità, is-sikurezza jew l-effikaċja tal-prodott;
- (c) meta xieraq, ġiet evalwata l-htieġa għall-inklużjoni tal-lott/lottijiet affettwati fil-programm ta' stabbiltà li għaddej.

KAPITOLU IX

ATTIVITAJIET ESTERNALIZZATI

Artikolu 43

Rekwiżiti għall-attivitajiet esternalizzati

1. L-esternalizzazzjoni tal-operazzjonijiet relatati mal-manifattura jew il-kontroll ta' prodotti mediċinali veterinarji għandha ssir permezz ta' kuntratt bil-miktub li jipprevedi delineazzjoni ċara tar-responsabbiltajiet ta' kull parti.
2. Il-manifattur ("min jagħti l-kuntratt") għandu jivvaluta l-adegwatezza tal-kuntrattur ("min jiehu l-kuntratt") biex iwettaq l-attivitajiet esternalizzati.
3. Min jagħti l-kuntratt għandu jiżgura li tintbagħat informazzjoni adegwata lil min jiehu l-kuntratt għat-tweqqif tal-attivitajiet esternalizzati u li min jiehu l-kuntratt ikun konxju minn kwalunkwe problema assoċjata mal-prodott jew max-xogħol li tista' tkun ta' periklu għall-bini, it-tagħmir, il-persunal, materjali oħra jew prodotti oħra.
4. L-aspetti addizzjonali li għejjin għandhom ikunu koperti fil-kuntratt:
 - (a) min jiehu l-kuntratt għandu jikkonforma ma' prassi tajba ta' manifattura;
 - (b) min jiehu l-kuntratt għandu jippermetti awditi jew spezzjonijiet minn min jagħti l-kuntratt u l-awtoritajiet kompetenti b'rabta mal-attivitajiet esternalizzati;
 - (c) ir-rekords kollha relatati mal-attivitajiet esternalizzati kif ukoll il-kampjuni ta' referenza għandhom jew jiġu ttrasferiti lil min jagħti l-kuntratt jew, alternattivament, min jagħti l-kuntratt għandu jingħata aċċess għalihom;
 - (d) min jiehu l-kuntratt ma għandu jissubkuntratta l-ebda xogħol fdat lilu jew lilha skont il-kuntratt mingħajr awtorizzazzjoni bil-miktub minn min jagħti l-kuntratt.
5. Min jagħti l-kuntratt għandu jirrieżamina u jivvaluta r-rekords u r-risultati relatati mal-attivitajiet esternalizzati u meta xieraq, jiehu l-miżuri rilevanti.

KAPITOLU X

DIFETTI FIL-KWALITÀ U S-SEJHA LURA TAL-PRODOTTI

Artikolu 44

Difetti fil-kwalità

1. Għandha tiġi stabbilita sistema li tiżgura li l-ilmenti kollha relatati mal-kwalità, kemm jekk riċevuti bil-fomm kif ukoll bil-miktub, jiġu rreġistrati u investigati bir-reqqa u li jiġu implimentati azzjonijiet xierqa, inkluż is-sejha lura ta' prodotti mediċinali veterinarji meta xieraq.
2. Il-persunal responsabbli għall-ġestjoni tal-ilmenti relatati mal-kwalità u l-investigazzjonijiet dwar difetti fil-kwalità għandhom ikunu indipendenti mid-dipartimenti tal-kummerċjalizzazzjoni u tal-bejgħ sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor. Jekk il-persuna kwalifikata involuta fiċ-ċertifikazzjoni tal-lottijiet ikkonċernati ma tipparteċipax fl-investigazzjoni, din għandha tiġi infurmata f'waqtu.
3. Għandhom jiġu żviluppati proċeduri operattivi li jiddeskrivu l-azzjonijiet li għandhom jittiehdu mal-wasla ta' lment relatat mal-kwalità. Dawk il-proċeduri operattivi għandhom jindirizzaw mill-inqas dan li ġej:
 - (a) id-determinazzjoni tal-firxa tad-difett fil-kwalità;
 - (b) il-valutazzjoni tar-riskji mahluqa mid-difett fil-kwalità;
 - (c) l-identifikazzjoni tal-kawzi ewlenin potenzjali tad-difett fil-kwalità jew, fejn tali kawza tar-rotta ma tkunx tista' tiġi aċċertata, l-aktar raġuni probabbli;
 - (d) il-ħtieġa għal miżuri xierqa ta' minimizzazzjoni tar-riskju;

- (e) il-htieġa għal miżuri korrettivi jew preventivi;
 - (f) il-valutazzjoni tal-impatt li kwalunkwe azzjoni ta' sejha lura jista' jkollha fuq id-disponibbiltà tal-prodott mediċinali veterinarju;
 - (g) il-komunikazzjonijiet interni u esterni li għandhom isiru.
4. Jekk l-immaniġġjar tal-ilmenti relatati mal-kwalità u d-difetti suspettati fil-kwalità jiġu gestiti ċentralment fi hdan organizzazzjoni, ir-rwoli u r-responsabbiltajiet relattivi tal-partijiet ikkonċernati għandhom jiġu ddokumentati.
5. Jekk il-prodott mediċinali veterinarju jiġi mmanifatturat minn entità li ma tkunx id-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni, ir-rwol u r-responsabbiltajiet tal-manifattur, tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u ta' kwalunkwe parti terza rilevanti ohra għandhom jiġu stabbiliti bil-miktub.
6. Meta difett fil-kwalità jiġi skopert jew issuspettat f'lott, għandu jitqies jekk ikunx mehtieġ li jiġu vverifikati lottijiet ohra jew, kif xieraq, prodotti ohra biex jiġi ddeterminat jekk humiex affettwati wkoll. Il-lottijiet li jista' jkun fihom porzjonijiet tal-lott jew tal-komponenti difettużi għandhom jiġu investigati.
7. L-investigazzjonijiet dwar difetti fil-kwalità għandhom jinkludu rieżami tar-rapporti preċedenti dwar id-difetti fil-kwalità jew kwalunkwe informazzjoni rilevanti ohra li tindika problemi speċifiċi jew rikorrenti.
8. Il-prijorità matul investigazzjoni għandha tkun li jiġi żgurat li jittiehdu miżuri xierqa ta' minimizzazzjoni tar-riskju. Id-deċiżjonijiet u l-miżuri kollha adottati għandhom jirriflettew l-livell ta' riskju u għandhom jiġu ddokumentati. L-effettività tal-miżuri korrettivi u preventivi implimentati għandha tiġi mmonitorjata.
9. Id-difetti fil-kwalità għandhom jiġu rrapportati f'waqtu lid-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. L-awtoritajiet kompetenti għandhom jiġu infurmati wkoll fil-każ ta' difett fil-kwalità kkonfermat li jista' jirriżulta fis-sejha lura tal-prodott jew restrizzjoni anormali fil-provvista. Devjazzjonijiet mhux ipplanati kif deskritti fl-Artikolu 42 ma għandhomx għalfejn jiġu nnotifikati.
10. Il-miżuri biex jiġu indirizzati d-difetti fil-kwalità għandhom ikunu proporzjonati għar-riskji u l-prijorità għandha tkun il-protezzjoni tal-annimali ttrattati u s-sikurezza tal-utent. Kull meta jkun possibbli, l-azzjonijiet li għandhom jittiehdu għandhom jiġu diskussi minn qabel mal-awtoritajiet kompetenti kkonċernati.

Artikolu 45

Sejha lura ta' prodotti

1. Għandhom jiġu stabbiliti proċeduri għas-sejha lura ta' prodotti, li għandhom jinkludu kif għandha tinbeda sejha lura, min għandu jiġi infurmat fil-każ ta' sejha lura (inklużi l-awtoritajiet rilevanti) u kif il-materjal imsejjaħ lura għandu jiġi ttrattat. Ir-rwol u l-kompiti rispettivi tal-manifattur u tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni fir-rigward tal-bidu u l-organizzazzjoni tas-sejhiet lura għandhom jiġu stabbiliti b'mod ċar.
2. Għandu jiġi żgurat li l-operazzjonijiet ta' sejha lura jkunu jistgħu jinbdew minnufih u fi kwalunkwe hin. F'ċerti każijiet, u bil-hsieb li tiġi protetta s-saħha tal-konsumaturi jew tal-annimali, jista' jkun mehtieġ li l-prodotti jissejhu lura qabel ma tiġi stabbilita l-kawża ewlenija jew il-firxa shiha tad-difett fil-kwalità.
3. L-effettività tal-proċedura għas-sejhiet lura għandha tiġi evalwata perjodikament, inkluż matul il-hinijiet tal-uffiċċju u l-hinijiet ta' barra mill-uffiċċju. Għandha tiġi meqjusa l-possibbiltà li jitwettqu azzjonijiet ta' sejha lura ta' mudelli u l-eżitu ta' din l-evalwazzjoni għandu jiġi ddokumentat.
4. Il-prodotti msejha lura għandhom jiġu identifikati u mahżuna separatament f'żona sigura sakemm tittiehed deċiżjoni dwar id-destin tagħhom. Il-progress tas-sejha lura għandu jiġi rreġistrat sakemm tingħalaq il-proċedura ta' sejha lura u jinhareġ rapport finali, inkluża rikonċiljazzjoni bejn il-kwantitajiet ikkonsenjati u rkuprati tal-prodotti jew tal-lottijiet ikkonċernati.
5. L-awtoritajiet kompetenti kollha kkonċernati għandhom jiġu infurmati qabel il-bidu ta' sejha lura sakemm ma tkunx mehtieġa azzjoni urġenti biex tiġi protetta s-saħha tal-konsumaturi jew tal-annimali. L-awtoritajiet kompetenti għandhom jiġu infurmati wkoll f'sitwazzjonijiet li fihom ma tkun qed tiġi proposta l-ebda azzjoni ta' sejha lura għal lott difettuż minhabba li l-lott ikun skada.
6. Minbarra s-sejhiet lura, hemm azzjonijiet ohra li jnaqqsu r-riskji li jistgħu jitqiesu biex jiġu gestiti r-riskji pprezentati minn difetti fil-kwalità, bħat-trażmissjoni ta' informazzjoni xierqa lill-professjonisti tal-kura tas-saħha. Tali azzjoni għandha tiġi diskussa mal-awtoritajiet kompetenti u maqbula minnhom.

KAPITOLU XI

DISPOŻIZZJONIJIET FINALI

Artikolu 46

Dhul fis-sehh u applikazzjoni

Dan ir-Regolament għandu jidhol fis-sehh fl-ghoxrin jum wara dak tal-pubblikazzjoni tiegħu f'*Il-Gurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea*.

Għandu japplika mis-16 ta' Lulju 2026.

Dan ir-Regolament għandu jorbot fl-intier tiegħu u japplika direttament fl-Istati Membri kollha.

Magħmul fi Brussell, is-17 ta' Ottubru 2025.

Għall-Kummissjoni

Il-President

Ursula VON DER LEYEN

ANNEX I

PRODOTTI STERILI U MANIFATTURA ASETTIKA

TAQSIMA I

KAMP TA' APPLIKAZZJONI

Ir-rekwiżiti addizzjonali stabbiliti f'dan l-Anness għandhom japplikaw għall-manifattura ta' prodotti sterili u prodotti meta hija mehtieġa manifattura aseptika.

TAQSIMA II

PRINĊIPII ĠENERALI

- II.1. Il-manifattura ta' prodotti sterili hija soġġetta għal rekwiżiti speċjali sabiex jiġu minimizzati r-riskji ta' kontaminazzjoni mikrobika, partikolata u mill-endotossini/piroġeni. L-aspetti li ġejjin għandhom jitqiesu b'mod speċifiku:
- (a) il-bini, it-tagħmir u l-proċessi għandhom ikunu mfassla, kwalifikati u/jew validati kif xieraq u, meta applikabbli, soġġetti għal verifika kontinwa. L-użu ta' teknoloġiji xierqa (eż. sistemi ristretti ta' ostakli għall-aċċess, iżolaturi, sistemi robotiċi, metodi rapidi/alternattivi u sistemi ta' monitoraġġ kontinwu) għandu jitqies li jżid il-protezzjoni tal-prodott minn sorsi estranji potenzjali ta' kontaminazzjoni mill-endotossini/piroġeni, partikolata u mikrobika, u jassisti fid-detezzjoni rapida ta' kontaminanti potenzjali fl-ambjent u fil-prodott;
 - (b) il-persunal għandu jkollu kwalifiki u esperjenza u taħriġ adegwati b'enfasi speċifika fuq il-prinċipji involuti fil-protezzjoni ta' prodotti sterili;
 - (c) il-proċessi u s-sistemi ta' monitoraġġ għall-manifattura ta' prodotti sterili għandhom ikunu mfassla, ikkummissjonati, kwalifikati, immonitorjati u rieżaminati regolarment minn persunal b'għarfien xieraq (inkluż dwar aspetti relatati mal-proċess u l-inġinerija rilevanti u l-għarfien mikrobijologiku);
 - (d) il-materja prima u l-materjali tal-imballaġġ għandhom jiġu kkontrollati u ttestjati b'mod adegwat biex jiġi żgurat li l-livell mikrobiku u tal-endotossini/piroġeni jkun adattat għall-użu;
 - (e) il-proċessi assoċjati mat-tlestija u l-ħżin ta' prodotti sterili ma għandhomx jikkompromettu l-isterilità tal-prodott. L-aspetti li għandhom jitqiesu f'dan ir-rigward jinkludu l-integrità tal-kontenitur u ż-żamma ta' kundizzjonijiet ta' ħżin adegwati;
 - (f) in-nuqqasijiet ta' konformità kollha, bħal fallimenti tat-test tal-isterilità, devjazzjonijiet mill-monitoraġġ ambjentali jew devjazzjonijiet mill-proċeduri stabbiliti għandhom jiġu investigati b'mod adegwat qabel iċ-ċertifikazzjoni/ir-rilaxx tal-lott. L-investigazzjoni għandha tiddetermina l-impatt potenzjali fuq il-proċess u l-kwalità tal-prodott u jekk kwalunkwe proċess jew lott ieħor huwiex potenzjalment affettwat. Ir-raġuni għall-inklużjoni jew l-esklużjoni ta' prodott jew lott mill-ambitu tal-investigazzjoni għandha tkun iġġustifikata u rreġistrata b'mod ċar.
- II.2. Il-proċessi, it-tagħmir, il-bini u l-attivitajiet tal-manifattura għandhom jiġu ġestiti f'konformità mal-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità sabiex jiġu identifikati, evalwati u kkontrollati b'mod proattiv ir-riskji potenzjali għall-kwalità. Il-monitoraġġ jew l-ittestjar wahdu ma jitqiesx suffiċjenti – wahdu – biex tiġi żgurata l-isterilità.
- II.3. Għandha tiġi żviluppata strateġija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni mill-manifattur u għandha tiġi implimentata fis-sit. L-istrateġija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni għandu jkollha l-għan li tevita l-kontaminazzjoni billi tidentifika l-punti kritiċi kollha ta' kontroll u tivvaluta l-effettività tal-kontrolli kollha (it-tfassil, il-proċeduri, tekniki u organizzattivi) u l-miżuri ta' monitoraġġ implimentati għall-ġestjoni tar-riskji. L-effettività tal-istrateġija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni għandha tiġi rieżaminata perjodikament u, meta xieraq, aġġornata u għandha wkoll tixpruna titjib kontinwu tal-metodi tal-manifattura u kontroll.

- II.4. Filwaqt li l-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni tinkludi serje ta' miżuri interrelatati li tipikament jiġu vvalutati, ikkontrollati u mmonitorjati individwalment, l-effettività tal-miżuri implimentati għandha tiġi vvalutata għalkollox.
- II.5. L-iżvilupp tal-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni jehtieg għarfien tekniku u tal-proċess dettaljat. Sorsi potenzjali ta' kontaminazzjoni huma attribwibbli għal radam mikrobiku u ċellulari (eż. piroġeni, endotossini) kif ukoll partikolat (eż. ħġieġ u partikoli vizibbli u subvizibbli ohra). L-elementi li għandhom jitqiesu fi hdan strategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni jinkludu iżda mhumiex limitati għal:
- it-tfassil tal-impjant u tal-proċessi, inkluża d-dokumentazzjoni assoċjata;
 - il-bini u t-tagħmir;
 - il-persunal;
 - l-utilitajiet;
 - il-kontrolli tal-materja prima, inklużi l-kontrolli ta' waqt il-proċess;
 - il-kontenituri u s-sistemi tal-gheluq tal-prodotti;
 - l-approvazzjoni tal-fornituri tal-komponenti ewlenin u tal-fornituri tas-servizzi kritiċi;
 - il-ġestjoni tal-attivitajiet esternalizzati u d-disponibbiltà/it-trasferiment ta' informazzjoni kritika bejn il-partijiet;
 - il-validazzjoni tal-proċess, inkluża l-validazzjoni tal-proċessi ta' sterilizzazzjoni;
 - il-manutenzjoni preventiva: il-manutenzjoni tat-tagħmir, tal-utilitajiet u tal-bini (manutenzjoni ppjanata u mhux ipplanata) sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' kontaminazzjoni;
 - it-tindif u d-dizinfekzjoni;
 - is-sistemi ta' monitoraġġ, inkluża valutazzjoni tal-fattibbiltà tal-introduzzjoni ta' metodi alternattivi xjentifikament sodi li jottimizzaw id-detezzjoni tal-kontaminazzjoni ambjentali;
 - il-mekkaniżmi ta' prevenzjoni: l-analiżi tax-xejriet, l-investigazzjoni dettaljata, id-determinazzjoni tal-kawżi ewlenin, l-azzjonijiet korrettivi u preventivi u l-htieġa għal għodod komprensivi ta' investigazzjoni;
 - it-titjib kontinwu bbażat fuq informazzjoni derivata minn dan ta' hawn fuq.
- II.6. Il-bidliet fis-sistemi fis-sehh għandhom jiġu vvalutati għal kwalunkwe impatt fuq l-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni qabel u wara l-implimentazzjoni.
- II.7. Il-manifattur għandu jiehu l-passi u l-prekawzjonijiet kollha meħtieġa biex jiżgura l-isterilità tal-prodotti manifatturati fil-faċilitajiet tiegħu. Ma għandux ikun hemm dipendenza biss fuq kwalunkwe proċess terminali jew test tal-prodott lest.

TAQSIMA III

BINI

III.1. **Rekwiżiti ġenerali**

- III.1.1. Il-manifattura ta' prodotti sterili għandha ssir fi kmamar nodfa xierqa, li d-dhul fihom għandu jkun minn kmamar tat-tibdil li jaġixxu bħala airlocks għall-persunal u airlocks għat-tagħmir u l-materjali.
- III.1.2. Il-kmamar nodfa u l-kmamar tat-tibdil għandhom jinżammu skont standard xieraq tal-indafa u jiġu forniti bl-arja li tkun għaddiet minn filtri ta' effiċjenza xierqa. Il-kontrolli u l-monitoraġġ għandhom ikunu għustifikati xjentifikament u għandhom jevalwaw b'mod effettiv l-istat tal-kundizzjonijiet ambjentali tal-kmamar nodfa, tal-airlocks u tal-bokkaporti passaġġ.

- III.1.3. L-operazzjonijiet varji tal-preparazzjoni tal-komponenti, il-preparazzjoni tal-prodott u l-mili għandhom jitwettqu b'miżuri ta' separazzjoni tekniċi u operattivi xierqa fil-kamra nadifa jew fil-bini jiġi evitat it-tahwid u l-kontaminazzjoni.
- III.1.4. Is-Sistemi ta' Barriera b'Access Ristrett (RABS, Restricted Access Barrier Systems) ⁽¹⁾ jew l-iżolaturi jistgħu jimminimizzaw il-kontaminazzjoni mikrobika assoċjata ma' interventi diretti tal-bniedem fiż-żona kritika ⁽²⁾. L-użu tagħhom għandu għalhekk jitqies bħala parti mill-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni; l-użu ta' approċċi alternattivi għandu jiġi ġġustifikat.
- III.1.5. Għandhom jintużaw il-grad li ġejjin ta' kamra/żona nadifa:
- (a) Grad A: għal operazzjonijiet ta' riskju għoli, bħal-linja tal-ipproċessar asettiku, iż-żona tal-mili, l-iskutella tat-tappijiet, l-imballaġġ primarju miftuh jew biex isiru konnessjonijiet asettiki taht il-protezzjoni tal-ewwel arja ⁽³⁾.
Il-kundizzjonijiet tal-grad A normalment jiġu pprovduti minn protezzjoni lokalizzata tal-fluss tal-arja, bħal stazzjonijiet tax-xogħol tal-fluss tal-arja unidirezżjonali ⁽⁴⁾ fi hdan ir-RABS jew l-iżolaturi. Il-manutenzjoni tal-fluss tal-arja unidirezżjonali għandha tintwera u tiġi kkwalifikata fiż-żona kollha tal-grad A. L-intervent dirett (eż. minghajr il-protezzjoni tat-teknoloġija tal-barriera u tal-ingwanti tal-port) fiż-żona tal-grad A mill-operaturi għandu jiġi minimizzat.
 - (b) Grad B: dan huwa l-kamra nadifa fl-isfond għall-grad A għall-preparazzjoni u l-mili asettiki (hlief għall-iżolaturi). Id-differenzi fil-pessjoni tal-arja għandhom jiġu mmonitorjati kontinwament. Kmamar nodfa ta' grad aktar baxx mill-grad B jistgħu jitqiesu meta tintuża t-teknoloġija tal-iżolatur (ara t-taqsimu III.3.3 ta' dan l-Anness).
 - (c) Gradi C u D: għal stadji inqas kritiċi fil-manifattura ta' prodotti sterili mimlijin b'mod asettiku jew bħala sfond għall-iżolaturi. Jistgħu jintużaw ukoll għall-preparazzjoni/mili ta' prodotti sterilizzati terminalment.
- III.1.6. Fi kmamar nodfa u żoni kritiċi, is-superfici esposti kollha għandhom ikunu lixxi, impermeabbli u mhux imkissra sabiex jimminimizzaw it-tixrid jew l-akkumulazzjoni ta' partikoli jew mikroorganizi.
- III.1.7. Biex titnaqqas l-akkumulazzjoni tat-trab u biex jiġi ffaċilitat it-tindif ma għandu jkun hemm l-ebda dahliet li huma diffiċli biex jitnaddfu b'mod effettiv. Għalhekk, il-ligat, l-ixkafef, l-armarji u t-tagħmir li jisporgu għandhom jinżammu għall-minimu. Il-bibien għandhom ikunu mfassla biex jevitaw dahliet li ma jistgħux jitnaddfu. Il-bibien li jiżzerżqu ġeneralment mhumiex mixtieqa għal din ir-raġuni.
- III.1.8. Il-materjali użati fil-kmamar nodfa, kemm fil-kostruzzjoni tal-kamra kif ukoll għall-oġġetti użati fil-kamra, għandhom jintgħazlu biex jimminimizzaw il-generazzjoni ta' partikoli u biex jippermettu l-applikazzjoni ripetuta ta' agenti tat-tindif, diżinfettanti u sporiċidali kif xieraq.
- III.1.9. Is-soqfa għandhom ikunu mfassla u ssiġillati biex ma jhallux li jkun hemm kontaminazzjoni mill-ispazju fuqhom.
- III.1.10. Is-sinkijiet u d-drejns mhumiex permessi fiż-żoni tal-grad A u tal-grad B. Fi gradi oħra, għandhom jitwarrku air breaks bejn il-magna jew is-sink u d-drejns. Id-drejns tal-art fi kmamar nodfa ta' grad aktar baxx għandhom ikunu mghammra b'nases jew sigilli tal-ilma mfassla biex jipprevjenu l-fluss tar-reżistenza u għandhom jitnaddfu, jiġu diżinfettati u jinżammu b'mod regolari.

⁽¹⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "sistema ta' barriera b'access ristrett" tfisser sistema li tipprovdni ambjent magħluq, iżda mhux kompletament issiġillat, li jissodisfa kundizzjonijiet definiti tal-kwalità tal-arja, u li juża kompartment b'hajt riġidu u ingwanti integrati biex jissepara l-intern tiegħu mill-ambjent tal-kamra nadifa tal-madwar. Is-superfici interni tar-RABS huma diżinfettati u dekontaminati b'agent sporiċida. L-operaturi jużaw ingwanti, ilbies parzjali, sistema/portijiet ta' trasferiment rapidu u portijiet ta' trasferiment integrati oħra biex iwettqu manipulazzjonijiet jew iwasslu materjali lejn l-intern tar-RABS. Skont it-tfassil, il-bibien rarament jinfethu, u f'kundizzjonijiet strettament definiti minn qabel biss.

⁽²⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "żona kritika" tfisser spazju fiż-żona tal-ipproċessar asettiku li fih il-prodott u s-superfici kritiċi jkunu esposti għall-ambjent.

⁽³⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "l-ewwel arja" tfisser arja ffiltrata li ma tkunx ġiet interrotta qabel ma tiġi f'kuntatt mal-prodott espost u mas-superfici li jiġu f'kuntatt mal-prodott.

⁽⁴⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "fluss tal-arja unidirezżjonali" tfisser fluss tal-arja li jimxi f'direzzjoni waħda, b'mod robust u uniformi, u b'veloċità suffiċjenti, biex jitnehhew il-partikoli b'mod riprodubbli lil hinn miż-żona kritika tal-ipproċessar jew tal-ittestjar.

- III.1.11. Il-kmamar nodfa għandhom jiġu forniti bi provvista tal-arja ffiltrata li żżomm pressjoni pożittiva u/jew fluss tal-arja relattiv għall-ambjent fl-isfond ta' grad aktar baxx fil-kundizzjonijiet operattivi kollha u għandhom jiffilaxxjaw ż-żona b'mod effettiv. Kmamar biswit xulxin ta' gradi differenti għandu jkollhom differenza fil-pressjoni tal-arja ta' minimu ta' 10 Pascals (valur ta' gwida). Għandha tinghata attenzjoni partikolari għall-protezzjoni taż-żona kritika.
- III.1.12. Ir-rekwiżiti msemija hawn fuq dwar il-provvisti tal-arja u l-pressjonijiet jistgħu jiġu modifikati meta meħtieġ biex ikun fihom ċerti materjali (eż. prodotti patoġeniċi, tossiċi hafna jew radjuattivi jew materjali virali jew batteriċi ħajjin). Il-modifika tista' tinkludi airlocks taht pressjoni pożittiva jew negattiva li jipprevjenu l-materjal perikoluż milli jikkontamina ż-żoni tal-madwar. Meta għal raġunijiet ta' konteniment, ikun meħtieġ li l-arja tgħaddi f'żona kritika, is-sors tal-arja għandu jkun minn zona tal-istess grad jew oghla.
- III.1.13. Id-dekontaminazzjoni tal-facilitajiet (eż. il-kmamar nodfa u s-sistemi tat-tishin, tal-ventilazzjoni u tal-arja kundizzjonata (HVAC, heating, ventilation, and air-conditioning) u t-trattament tal-arja li toħroġ minn zona nadifa, jistgħu jkunu meħtieġa għal xi operazzjonijiet abbażi ta' valutazzjoni tar-riskju (eż. fil-kuntest tal-produzzjoni li tinvolvi materjali patoġeniċi, tossiċi hafna jew radjuattivi jew materjali virali jew batteriċi ħajjin, meta jkun hemm riskju ta' tixrid fl-ambjent, jew meta tkun giet identifikata l-kontaminazzjoni).
- III.1.14. Il-mudelli tal-fluss tal-arja fil-kmamar nodfa u fiż-żoni għandhom jiġu viżwalizzati u għandu jintwera li ma hemm l-ebda dhul minn żoni ta' grad aktar baxx għal żoni ta' grad oghla u li l-arja ma tivvjaġġax minn żoni inqas nodfa (bħall-art), l-operaturi jew it-tagħmir sabiex il-kontaminazzjoni tkun tista' tiġi ttrasferita lejn iż-żoni ta' grad oghla. B'mod partikolari, japplika dan li ġej:
- (a) Meta jkun meħtieġ fluss tal-arja unidirezżjonali, għandhom jitwettqu studji ta' viżwalizzazzjoni sabiex tiġi ddeterminata l-konformità.
 - (b) Meta jimtlew, il-prodotti magħluqa jiġu ttrasferiti lejn kamra nadifa biswit xulxin ta' grad aktar baxx permezz ta' punt ta' hrug żgħir, l-istudji ta' viżwalizzazzjoni tal-flussi tal-arja għandhom juru li l-arja ma tidholx mill-kmamar nodfa ta' grad aktar baxx għaž-żona tal-grad B.
 - (c) Meta jintwera li l-moviment tal-arja huwa riskju ta' kontaminazzjoni għaž-żona nadifa jew għaž-żona kritika, għandhom jiġu implimentati azzjonijiet korrettivi, bħat-titjib tat-tfassil.
 - (d) L-istudji ta' viżwalizzazzjoni tal-flussi tal-arja għandhom jitwettqu kemm waqt il-waqfien kif ukoll waqt it-thaddim (eż. simulazzjoni tal-interventi tal-operatur). Għandhom jinżammu reġistrazzjonijiet bil-vidjo tal-mudelli tal-fluss tal-arja. L-eżitu tal-istudji ta' viżwalizzazzjoni tal-arja għandu jiġi ddokumentat u meqjus kif xieraq meta jiġi stabbilit il-programm ta' monitoraġġ ambjentali tal-facilità.
- III.1.15. L-indikaturi tad-differenzi fil-pressjoni tal-arja għandhom jiġu installati bejn il-kmamar nodfa u/jew bejn l-iżolaturi u l-isfond tagħhom. Il-punti stabbiliti u l-kritikalità tad-differenzi fil-pressjoni tal-arja għandhom jiġu indirizzati bħala parti mill-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni. Id-differenzi fil-pressjoni tal-arja identifikati bħala kritiċi għandhom jiġu mmonitorjati u rreġistrati kontinwament. Għandu jkun hemm fis-seħh sistema ta' twissija biex tindika u twissi minnufih lill-operaturi dwar kwalunkwe falliment fil-provvista tal-arja jew tnaqqis fid-differenzi fil-pressjoni tal-arja (taht il-limiti stabbiliti għal dawk identifikati bħala kritiċi). Is-sinjal ta' twissija ma għandux jinqabeż mingħajr valutazzjoni u għandha tkun disponibbli proċedura biex tiddekrivi l-passi li għandhom jittiehdu meta jinghata sinjal ta' twissija. Meta jiġi stabbilit dewmien fl-allarm, dawn għandhom jiġu vvalutati u ġġustifikati. Differenzi ohra fil-pressjoni tal-arja għandhom jiġu mmonitorjati u rreġistrati f'intervalli regolari.
- III.1.16. Il-facilitajiet għandhom ikunu mfassla biex jippermettu l-osservazzjoni tal-attivitàjiet tal-produzzjoni minn barra ż-żoni tal-gradi A u B (eż. permezz tal-provvista ta' twieqi jew kameras remoti b'viżjoni shiha taż-żona u l-proċessi li jippermettu l-osservazzjoni u s-superviżjoni mingħajr dhul). Dan ir-rekwiżit għandu jiġi implimentat meta jtfasslu facilitajiet godda jew matul ir-rinnovazzjoni tal-facilitajiet eżistenti.

III.2. Trasferiment ta' tagħmir u materjali u moviment tal-persunal

- III.2.1. It-trasferiment ta' tagħmir u materjali fil-kmamar nodfa u ż-żoni kritiċi u l-barra minnhom huwa wiehed mill-akbar sorsi potenzjali ta' kontaminazzjoni u għalhekk għandhom jiġu implimentati kontrolli xierqa. B'mod partikolari, it-trasferiment ta' materjali, tagħmir u komponenti fiż-żoni tal-grad A jew B għandu jsir permezz ta' proċess unidirezżjonali. Meta possibbli, l-oġġetti għandhom jiġu sterilizzati u mgħoddija f'dawn iż-żoni permezz ta' sterilizzaturi b'żewġ itruf (eż. permezz ta' awtoklava b'żewġ bibien jew forn/mina ta' depirogenazzjoni) issiġillati fil-hajt. Meta l-isterilizzazzjoni mat-trasferiment tal-oġġetti ma tkunx possibbli, għandha tiġi implimentata proċedura vvalidata li tilhaq l-istess objettiv li ma tiġix introdotta kontaminazzjoni (eż. bl-użu ta' proċess effettiv ta' diżinfekzjoni ta' trasferiment, sistemi ta' trasferiment rapidu għal iżolaturi jew, għal materjali gassużi jew likwidi, filtru li jżomm il-batterji). It-tnehhija ta' oġġetti miż-żoni tal-grad A u B (eż. materjali, skart, kampjuni ambjentali) għandha titwettag permezz ta' proċess unidirezżjonali separat. Jekk dan ma jkunx possibbli, għandha titqies separazzjoni abbażi tal-hin tal-moviment (materjal li jidhol/johroġ) u għandhom jiġu applikati kontrolli adegwati biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni potenzjali.
- III.2.2. Huma biss il-materjali u t-tagħmir li ġew inklużi fl-ista approvata, li hija żviluppata abbażi ta' valutazzjoni matul il-validazzjoni tal-proċess ta' trasferiment, li għandhom jiġu ttrasferiti fiż-żoni tal-grad A jew tal-grad B permezz ta' airlock jew bokkaporti passagg. Kwalunkwe oġġett mhux approvat li jeħtieġ trasferiment għandu jiġi approvat minn qabel bħala eċċezzjoni.
- III.2.3. Il-moviment ta' materjal jew tagħmir minn zona ta' grad aktar baxx jew zona mhux klassifikata għal zona nadifa ta' grad oghla għandu jkun soġġett għal tindif u diżinfekzjoni proporzjonati mar-riskji. It-tagħmir u l-materjali (mahsuba għall-użu fiż-żona tal-grad A) għandhom ikunu protetti meta jgħaddu miż-żona tal-grad B. Għandhom jiġu applikati u rreġistrati miżuri xierqa ta' valutazzjoni tar-riskju u ta' mitigazzjoni, inkluż programm speċifiku ta' diżinfekzjoni u monitoraġġ approvat mid-dipartiment responsabbli għall-assigurazzjoni tal-kwalità.
- III.2.4. L-airlocks għandhom jitfasslu u jintużaw biex jipprovdu separazzjoni fiżika u biex jimminimizzaw il-kontaminazzjoni mikrobika u partikolata taż-żoni differenti u għandhom jintużaw għall-materjal u l-persunal li jiċċaqalqu bejn gradi differenti. Kull meta jkun possibbli, l-airlocks użati għall-moviment tal-persunal għandhom jiġu separati minn dawk użati għall-moviment tal-materjal. Meta dan ma jkunx possibbli, għandha titqies s-separazzjoni abbażi tal-hin tal-moviment (persunal/materjal). L-airlocks għandhom jiġu flaxxjati b'mod effettiv b'arja ffiltrata biex jiġi żgurat li jinżamm il-grad tal-kamra nadifa. L-istadju finali tal-airlock għandu, fl-istat "wieqaf", ikun tal-istess grad ta' ndafa (partikola vijabbli u totali) bħall-kamra nadifa li fiha twassal. L-użu ta' kmamar tat-tibdil separati għad-dhul u l-hruġ miż-żona tal-grad B huwa mixtieq. Meta dan ma jkunx possibbli, għandha titqies s-separazzjoni tal-attivitàjiet ibbażata fuq il-hin (dhul/hruġ). Meta r-riskju ta' kontaminazzjoni jkun għoli, għandhom jintużaw kmamar tat-tibdil separati għad-dhul u l-hruġ miż-żoni tal-produzzjoni.
- III.2.5. L-aspetti li ġejjin għandhom jitqiesu fit-tfassil tal-airlocks:
- Airlocks tal-persunal⁽³⁾: B'mod ġenerali, il-facilitajiet tal-hasil tal-idejn għandhom jiġu pprovduti biss fl-ewwel stadju tal-kamra tat-tibdil u ma jkunx preżenti fil-kmamar tat-tibdil li jaċċessaw direttament iż-żona tal-grad B.
 - Airlocks materjali⁽⁴⁾: L-airlock u l-bokkaporti passagg għandhom ikunu mfassla biex jiproteġu l-ambjent ta' grad oghla, pereżempju permezz ta' flaxxjar effettiv bi provvista attiva ta' arja ffiltrata.
- Għall-bokkaporti passagg u l-airlocks (għall-materjal u l-persunal), il-bibien tad-dhul u tal-hruġ ma għandhomx jinfethu fl-istess hin. Għall-airlocks li jwasslu għaž-żoni tal-grad A u tal-grad B, għandha tintuża sistema ta' lokkatura. Għall-airlocks li jwasslu għaž-żoni tal-gradi C u D, mill-inqas għandha tiġi implimentata sistema ta' twissija viżiva u/jew akustika. Meta meħtieġ biex tinżamm is-segregazzjoni taż-żona, għandu jiġi implimentat dewmien ta' hin bejn l-gheluq u l-ftuh tal-bibien interlokkjati.

⁽³⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "airlock tal-persunal" tfisser zona fejn tiżdied l-indafa użata għad-dhul tal-persunal (eż. miż-żona tal-grad D għaž-żona tal-grad C, jew miż-żona C għaž-żona tal-grad B).

⁽⁴⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "airlock materjali" tfisser zona użata għat-trasferiment ta' materjali u tagħmir.

III.3. **Teknoloġiji ta' Barriera**

III.3.1. L-izolaturi u r-RABS u l-proċessi assoċjati għandhom jiffasslu biex jipprovdu protezzjoni permezz tas-separazzjoni tal-ambjent tal-grad A mill-ambjent tal-kamra tal-madwar. Il-perikli introdotti mid-dhul jew mit-tnehhija ta' oġġetti matul l-ipproċessar għandhom jiġu minimizzati bl-implimentazzjoni ta' teknoloġiji xierqa jew sistemi vvalidati.

III.3.2. It-tfassil tat-teknoloġija u l-proċessi użati għandu jiżgura li jinżammu kundizzjonijiet xierqa fiż-żona kritika biex jiġi protett il-prodott espost matul l-operazzjonijiet.

(a) Rekwiżiti għall-Izolaturi:

- It-tfassil tal-izolaturi miftuħa għandu jiżgura l-kundizzjonijiet tal-grad A bi protezzjoni tal-ewwel arja fiż-żona kritika u l-fluss tal-arja unidirezzjonali li jitla' 'l fuq u lil hinn mill-prodotti esposti matul l-ipproċessar.
- It-tfassil tal-izolaturi magħluqa għandu jiżgura kundizzjonijiet ta' grad A bi protezzjoni adegwata għall-prodotti esposti matul l-ipproċessar. Il-fluss tal-arja jista' ma jkunx kompletament unidirezzjonali fl-izolaturi magħluqa meta jitwettqu operazzjonijiet sempliċi. Madankollu, kwalunkwe flux tal-arja turbulenti (7) ma għandux iżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni tal-prodott espost. Meta l-linji tal-ipproċessar ikunu inklużi fl-izolaturi magħluqa, il-kundizzjonijiet tal-grad A għandhom jiġu żgurati bil-protezzjoni tal-ewwel arja fiż-żona kritika u bil-fluss tal-arja unidirezzjonali li jitla' 'l fuq u lil hinn mill-prodotti esposti matul l-ipproċessar.
- L-izolaturi tal-pressjoni negattiva għandhom jintużaw biss meta l-konteniment tal-prodott jitqies essenzjali (eż. prodotti radjofarmaceutiċi) u għandhom jiġu applikati miżuri speċjalizzati ta' kontroll tar-riskju biex jiġi żgurat li ż-żona kritika ma tiġix kompromessa.

(b) Rekwiżiti għar-RABS: It-tfassil tar-RABS għandu jiżgura kundizzjonijiet tal-grad A bi flux tal-arja unidirezzjonali u l-protezzjoni tal-ewwel arja fiż-żona kritika. Għandu jinżamm flux tal-arja pożittiv miż-żona kritika għall-ambjent tal-isfond ta' appoġġ.

III.3.3. L-ambjent fl-isfond għall-izolaturi jew ir-RABS għandu jiżgura li r-riskju tat-trasferiment tal-kontaminazzjoni jiġi minimizzat.

(a) Rekwiżiti għall-Izolaturi:

- Il-klassifikazzjoni tal-isfond applikata għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni tar-riskju u ġġustifikata bħala parti mill-istrategġja għall-kontroll tal-kontaminazzjoni. L-ambjent fl-isfond għall-izolaturi miftuħa ġeneralment għandu jikkorrispondi għal minimu tal-grad C, filwaqt li l-isfond għall-izolaturi magħluqa għandu jikkorrispondi għal minimu tal-grad D.
- Kunsiderazzjonijiet ewlenin meta titwettaq il-valutazzjoni tar-riskju għall-istrategġja ta' kontroll tal-kontaminazzjoni ta' izolatur jinkludu l-programm ta' bijodekontaminazzjoni, il-firxa tal-awtomatizzazzjoni, l-impatt tal-manipulazzjonijiet tal-ingwanti li jistgħu potenzjalment jikkompromettu l-protezzjoni tal-"ewwel arja" tal-punti kritiċi tal-proċess, l-impatt tat-telf potenzjali tal-integrità tal-ostakli/tal-ingwanti, il-mekkaniżmi ta' trasferiment użati u l-attivitajiet bħall-konfigurazzjoni jew il-manutenzjoni li jistgħu jirrikjedu li l-bibien jinfethu qabel il-bijodekontaminazzjoni finali tal-izolatur. Meta jiġu identifikati riskji addizzjonali tal-proċess, għandu jiġi implimentat grad oġhla ta' sfond sakemm ma jkunx iġġustifikat kif xieraq fl-istrategġja għall-kontroll tal-kontaminazzjoni.
- L-istudji ta' viżwalizzazzjoni tal-flussi tal-arja għandhom jitwettqu fl-interfaċċi tal-izolaturi miftuħa biex jintwera n-nuqqas ta' dhul tal-arja.

(7) Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "fluss tal-arja turbulenti" tfisser arja li mhijiex unidirezzjonali. L-arja turbulenti fil-kmamar nodfa għandha tifflaxxa l-kamra nadifa permezz ta' distribuzzjoni mhallta tal-fluss u tiżgura l-manutenzjoni ta' kwalità tal-arja aċċettabbli.

- (b) Rekwiżiti għar-RABS: L-ambjent tal-isfond għar-RABS użat għall-ipproċessar asettiku għandu jikkorrispondi għal minimu tal-grad B u għandhom jitwettqu studji ta' viżwalizzazzjoni tal-flussi tal-arja biex jintwera n-nuqqas ta' dħul tal-arja matul l-interventi, inklużi l-fethiet tal-bibien jekk applikabbli.

III.3.4. Il-materjali użati għas-sistemi tal-ingwanti (kemm għall-iżolaturi kif ukoll għar-RABS) għandu jkollhom rezistenza mekkanika u kimika xierqa. Il-frekwenza tas-sostituzzjoni tal-ingwanti għandha tigi definita bħala parti mill-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni.

- (a) Rekwiżiti għall-Izolaturi:

- L-ittestjar tat-tnixxija tas-sistema tal-ingwanti għandu jsir bl-użu ta' metodoloġija xierqa li tqis l-użu maħsub u r-riskji involuti. L-ittestjar għandu jsir f'intervalli definiti. B'mod ġenerali, l-ittestjar tal-integrità tal-ingwanti għandu jsir mill-inqas fil-bidu u fit-tmiem ta' kull lott jew kampanja. Jista' jkun meħtieġ ittestjar addizzjonali tal-integrità tal-ingwanti skont it-tul tal-kampanja.

Il-monitoraġġ tal-integrità tal-ingwanti għandu jinkludi spezzjoni viżwali assoċjata ma' kull użu u wara kwalunkwe manipulazzjoni li tista' taffettwa l-integrità tas-sistema.

Għal attivitajiet manwali ta' pproċessar asettiku (jiġifieri l-operatur b'komposti manwali, mili, postijiet u/jew jissigilla kontenitur miftuħ bi prodott sterili) meta tigi prodotta unità wahda jew lott ta' daqs żgħir, il-frekwenza tal-verifika tal-integrità tista' tkun ibbażata fuq kriterji oħra, bħall-bidu u t-tmiem ta' kull sessjoni tal-manifattura.

- L-ittestjar tal-integrità/tat-tnixxija tas-sistema tal-iżolatur għandu jsir f'intervalli definiti.

- (b) Rekwiżiti għar-RABS: L-ingwanti użati fiż-żona tal-grad A għandhom jiġu sterilizzati qabel l-installazzjoni u sterilizzati jew bijokontaminati b'mod effettiv b'metodu vvalidat qabel kull kampanja tal-manifattura. Jekk matul it-thaddim ikun hemm esponiment għall-ambjent fl-isfond, għandu jkun hemm dizinfekzjoni bl-użu ta' metodoloġija approvata wara kull esponiment. L-ingwanti għandhom jiġu eżaminati viżwalment ma' kull użu, u l-ittestjar tal-integrità għandu jsir f'intervalli perjodiċi.

III.3.5. Il-metodi ta' dekontaminazzjoni (tindif u bijodekontaminazzjoni, u – meta applikabbli – inattivazzjoni għal materjali bijoloġiċi) għandhom jiġu ddokumentati kif xieraq. Il-proċess tat-tindif qabel l-istadju tal-bijodekontaminazzjoni huwa essenzjali peress li kwalunkwe residwu li jibqa' jista' jimpedixxi l-effettività tal-proċess ta' dekontaminazzjoni. Għandu jintwera li l-aġenti tat-tindif u tal-bijodekontaminazzjoni użati ma għandhomx impatt negattiv fuq il-prodott, prodott fi hdan ir-RABS jew l-iżolatur.

- (a) Rekwiżiti għall-iżolaturi: Il-proċess ta' bijodekontaminazzjoni tal-intern għandu jkun awtomatizzat, ivalidat u kkontrollat fi hdan parametri taċ-ċiklu definiti u għandu jinkludi aġent sporiċida f'forma xierqa (eż. forma gassuża jew vaporizzata). L-ingwanti għandhom jiġu estiżi b'mod xieraq bis-swaba' separati sabiex jiġi żgurat kuntatt mal-aġent. Il-metodi użati (it-tindif u l-bijodekontaminazzjoni sporiċidali) għandhom jagħmlu s-superfici interni u ż-żona kritika tal-iżolatur hielsa minn mikroorganizmi vijabbli.
- (b) Rekwiżiti għar-RABS: Il-bijodekontaminazzjoni għandha tinkludi l-applikazzjoni ta' rutina ta' aġent sporiċidali bl-użu ta' metodu li jkun ġie vvalidat u muri li jkopri ż-żoni kollha tas-superfici interni u jiżgura ambjent xieraq għall-ipproċessar asettiku.

III.4. **Kwalifikazzjoni ta' kamra nadifa u tagħmir tal-arja nadifa**

III.4.1. Il-kmamar nodfa u t-tagħmir tal-arja nadifa bħall-unitajiet unidirezzjonali tal-fluss tal-arja ⁽⁸⁾, ir-RABS u l-iżolaturi, użati għall-manifattura ta' prodotti sterili/manifattura aseptika, għandhom ikunu kkwalifikati skont il-karatteristiċi meħtieġa tal-ambjent. Kull operazzjoni tal-manifattura teħtieġ livell xieraq ta' ndafa ambjentali fl-istat operattiv sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' kontaminazzjoni tal-prodott jew tal-materjali li jkunu qed jiġu mmanigġjati. Għandhom jinżammu wkoll livelli xierqa ta' ndafa fl-istati "wieqaf" u "waqt it-thaddim".

III.4.2. Il-kmamar nodfa u t-tagħmir tal-arja nadifa għandhom ikunu kkwalifikati f'konformità mal-Anness V. Permezz tal-kwalifikazzjoni ta' kmamar nodfa u tagħmir tal-arja nadifa, il-livell ta' konformità ta' kamra nadifa jew tagħmir tal-arja nadifa kklassifikati mar-rekwiżiti rilevanti wara li jitqies l-użu mahsub jiġi vvalutat ⁽⁹⁾. Dan li ġej huwa parti mir-rekwiżiti ta' kwalifika (meta rilevanti għat-tfassil/it-thaddim tal-installazzjoni):

- it-tnixxija tas-sistema tal-filtri installata u l-ittestjar tal-integrità;
- it-testijiet tal-fluss tal-arja - il-volum u l-veloċità;
- it-test tad-differenza fil-pressure tal-arja;
- it-test u l-viżwalizzazzjoni tad-direzzjoni tal-fluss tal-arja;
- il-kontaminazzjoni mikrobika fl-arja u fis-superfice;
- it-test tal-kejl tat-temperatura;
- it-test tal-umdità relattiva;
- it-test tal-irkupru;
- it-test tat-tnixxija fil-konteniment.

III.4.3. Il-klassifikazzjoni tal-kamra nadifa hija parti mill-kwalifika tal-kamra nadifa. Permezz tal-klassifikazzjoni tal-kamra nadifa, il-livell tal-ndafa tal-arja jiġi vvalutat billi titkejjel il-koncentrazzjoni totali tal-partikoli. L-attivitajiet ta' klassifikazzjoni għandhom jiġu skedati u mwettqa sabiex jiġi evitat kwalunkwe impatt fuq il-kwalità tal-proċess jew tal-prodott. Pereżempju, il-klassifikazzjoni inizjali għandha ssir matul operazzjonijiet simulati u l-klassifikazzjoni mill-ġdid imwettqa matul operazzjonijiet simulati jew matul simulazzjoni ta' proċess aseptiku.

III.4.4. Għall-klassifikazzjoni tal-kmamar nodfa, għandu jitkejjel l-ammont totali ta' partikoli daqs jew akbar minn 0,5 u 5 µm. Dan il-kejl għandu jsir kemm waqt il-waqfien kif ukoll f'operazzjonijiet simulati f'konformità mal-limiti speċifikati fit-Tabella 1.

- l-istat "wieqaf" huwa l-kundizzjoni li biha l-installazzjoni tal-utilitajiet kollha tkun kompluta inkluż kwalunkwe HVAC li jiffunzjona, bit-tagħmir ewlieni tal-manifattura installat kif speċifikat iżda li ma jahdimx u mingħajr persunal preżenti fil-kamra.
- Il-limiti totali tal-partikoli mogħtija fit-Tabella 1 għall-istat "wieqaf" għandhom jinkisbu wara perjodu ta' "tindif" mat-tlestija tal-operazzjonijiet u tal-attivitajiet ta' kklirjar/tindif tal-linji. Il-perjodu ta' "tindif" (valur ta' gwida ta' inqas minn 20 minuta) għandu jiġi ddeterminat matul il-kwalifika tal-kmamar, dokumentat u mħares fi proċeduri biex jerga' jiddaħhal stat ikkwalifikat ta' ndafa jekk jiġi mfixxkel matul l-operazzjoni.

⁽⁸⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "unità tal-fluss tal-arja unidirezzjonali" tfisser kabinett fornut bi fluss tal-arja unidirezzjonali ffiltrat. Il-kuncett huwa interkambjabbli ma' "unità tal-fluss tal-arja laminari".

⁽⁹⁾ Ta' min jinnota li l-kwalifika tal-kmamar nodfa hija proċess differenti mill-monitoraġġ ambjentali.

- l-istat “waqt it-thaddim” huwa l-kundizzjoni meta l-installazzjoni tal-kamra nadifa tkun kompluta, is-sistema tal-HVAC tkun kompletament operattiva, it-tagħmir installat u li jiffunzjona fil-modalità operattiva definita mill-manifattur bl-ghadd massimu ta' persunal preżenti li jwettaq jew jissimula xogħol operazzjonali ta' rutina.

Tabella 1

Koncentrazzjoni massima totali permessa ta' partikoli għall-klassifikazzjoni

Grad	Limiti massimi għall-partikoli totali $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limiti massimi għall-partikoli totali $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	wieqaf	waqt it-thaddim	wieqaf	waqt it-thaddim
A	3 520	3 520	Mhux speċifikat ⁽¹⁾	Mhux speċifikat ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	Mhux speċifikat ⁽¹⁾	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Mhux predefinit ⁽²⁾	29 300	Mhux predefinit ⁽²⁾

⁽¹⁾ Klassifikazzjoni li tinkludi partikoli ta' $5 \mu\text{m}$ tista' titqies meta rilevanti f'konformità mal-istrategija ta' kontroll tal-kontaminazzjoni jew ix-xejriet storiċi.

⁽²⁾ Għall-grad D, il-limiti ta' waqt it-thaddim mhumiex definiti minn qabel. Il-manifattur għandu jstabbilixxi limiti rilevanti ta' waqt it-thaddim ibbażati fuq valutazzjoni tar-riskju u data ta' rutina meta applikabbli.

III.4.5. Għall-klassifikazzjoni tal-kamra nadifa, għandu jiġi segwit l-ghadd minimu ta' postijiet ta' kampjunar u l-pożizzjonament tagħhom kif stabbilit fil-Parti 14644 tal-ISO 1. Għaż-żona tal-ipproċessar asettiku u għall-ambjent fl-isfond (iż-żoni tal-grad A u tal-grad B, rispettivament), għandhom jitqiesu bħala xierqa postijiet addizzjonali tal-kampjun wara li jitqiesu r-riskji, u għandhom jiġu evalwati ż-żoni kritiċi kollha tal-ipproċessar bħall-punt tal-mili u l-iskutelli alimentatriċi tas-sistemi tal-gheluq tal-kontenituri. Il-postijiet kritiċi tal-ipproċessar għandhom jiġu ddeterminati abbażi ta' valutazzjoni tar-riskju dokumentata u għarfien tal-proċess u l-operazzjonijiet li għandhom jitwettqu fiz-żona.

III.4.6. Il-veloċità tal-arja fornuta minn sistemi unidirezżjonali tal-fluss tal-arja għandha tkun iġġustifikata b'mod ċar fil-protokoll ta' kwalifika inkluż il-post għall-kejl tal-veloċità tal-arja. Il-veloċità tal-arja għandha tiġi mfassla, imkejla u miżmuma b'tali mod li jiġi żgurat li l-moviment unidirezżjonali xieraq tal-arja jipprovdi protezzjoni għall-prodott u l-komponenti miftuha fil-pożizzjoni tax-xogħol (eż. meta jsehhu operazzjonijiet ta' riskju għoli u meta l-prodott u/jew il-komponenti jkun sposti). Is-sistemi unidirezżjonali tal-fluss tal-arja għandhom jipprovdu veloċità tal-arja omoġenja f'medda ta' $0,36 - 0,54 \text{ m/s}$ (valur ta' gwida) fil-pożizzjoni tax-xogħol, sakemm ma jkunx xjentifikament ġustifikat mod ieħor fl-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni. L-istudji ta' viżwalizzazzjoni tal-flussi tal-arja għandhom jikkorrelataw mal-kejl tal-veloċità tal-arja.

III.4.7. Il-livell ta' kontaminazzjoni mikrobika tal-kmamar nodfa għandu jiġi ddeterminat bħala parti mill-kwalifika tal-kamra nadifa. L-ghadd ta' postijiet tal-kampjunar għandu jkun ibbażat fuq valutazzjoni tar-riskju dokumentata u r-riżultati miksuba mill-klassifikazzjoni tal-kamra, mill-istudji ta' viżwalizzazzjoni tal-arja u mill-għarfien tal-proċess u tal-operazzjonijiet li għandhom jitwettqu fiz-żona. Il-limiti massimi għall-kontaminazzjoni mikrobika waqt il-kwalifikazzjoni għal kull grad huma mogħtija fit-Tabella 2. Il-kwalifika għandha tinkludi kemm stati “wieqaf” kif ukoll “waqt it-thaddim”.

Tabella 2

Il-livell massimu permess ta' kontaminazzjoni mikrobika matul il-kwalifika

Grad	Kampjun tal-arja CFU (°)/m ³	Pjanċi ta' sedimentazzjoni (dijametru 90 mm) CFU/4 sighat (°)	Pjanċi ta' kuntatt (dijametru 55 mm) CFU/pjanċa
A	L-ebda tkabbir		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(¹) Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "unità li tiffirma kolonja" jew "CFU" tfisser kolonja waħda li tista' tiġi osservata li toriġina minn mikroorganizmu wiehed jew aktar. L-unitajiet li jiffurmaw il-kolonji huma tipikament espressi bhala CFU għal kull ml għal kampjuni likwidi, CFU għal kull m³ għall-kampjun tal-arja u CFU għal kull kampjun għal kampjuni maqbuda fuq medium solidu bħal pjanċi ta' sedimentazzjoni jew ta' kuntatt.

(²) Il-pjanċi ta' sedimentazzjoni għandhom jiġu esposti għad-durata tal-operazzjonijiet u għandhom jinbidlu kif mehtieg wara massimu ta' 4 sighat. Il-hin tal-esponiment għandu jkun ibbażat fuq studji ta' rkupru u ma għandux jippermetti t-tnixxif tal-media użati.

Nota 1: Il-metodi kollha indikati għal grad speċifiku fit-tabella għandhom jintużaw għall-kwalifika taż-żona ta' dak il-grad speċifiku. Jekk ma jintużax wiehed mill-metodi tabulati, jew jintużaw metodi alternattivi, l-approċċ mehud għandu jiġi ġġustifikat kif xieraq.

Nota 2: Il-limiti huma applikati bl-użu tas-CFU fid-dokument kollu. Jekk jintużaw teknoloġiji differenti jew ġodda li jippreżentaw riżultati b'mod differenti mis-CFU, il-manifattur għandu jiġġustifika xjentifikament il-limiti applikati u meta possibbli jikkorrelatahom mas-CFU.

Nota 3: Għall-kwalifikazzjoni tal-ilbies tal-gaġagi tal-persunal, għandhom japplikaw il-limiti mogħtija għall-pjanċi ta' kuntatt u l-marki tal-ingwanti fit-Tabella 6.

Nota 4: Il-metodi tal-kampjunar ma għandhomx johlqu riskju ta' kontaminazzjoni għall-operazzjonijiet tal-manifattura.

III.4.8. Il-kwalifikazzjoni mill-ġdid tal-kmamar nodfa u tat-tagħmir tal-arja nadifa għandha titwettaq perijodikament skont proċeduri definiti. Il-kwalifikazzjoni mill-ġdid għandha tinkludi mill-inqas dan li ġej:

- il-klassifikazzjoni tal-kamra nadifa (il-koncentrazzjoni totali tal-partikoli);
- it-test tal-integrità tal-filtri finali;
- il-kejl tal-volum tal-fluss tal-arja;
- il-verifika tad-differenza fil-pressure tal-arja bejn il-kmamar;
- it-test tal-veloċità tal-arja: dan it-test huwa mehtieg għaž-żoni tal-mili fornuti bi fluss tal-arja unidirezzjonali (eż. meta jimtlew prodotti sterilizzati terminalment jew sfond għall-grad A u r-RABS). Fil-każ taż-żoni tal-grad B, C u D, it-twettiq tat-test tal-veloċità tal-arja għandu jkun ibbażat fuq valutazzjoni tar-riskju, li għandha tiġi ddokumentata bhala parti mill-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni. Fl-aħħar nett, għall-grad bi fluss tal-arja mhux unidirezzjonali, it-test tal-veloċità tal-arja għandu jiġi sostitwit b'kejl tal-ittestjar tal-irkupru.

III.4.9. L-intervall ta' żmien massimu għall-kwalifikazzjoni mill-ġdid taż-żoni tal-grad A u B huwa ta' 6 xhur, filwaqt li għaž-żoni tal-grad C u D l-intervall ta' żmien massimu għall-kwalifikazzjoni huwa ta' 12-il xahar.

Barra minn hekk, il-kwalifikazzjoni mill-ġdid xierqa li tikkonsisti mill-inqas fit-testijiet ta' hawn fuq għandha titwettaq ukoll wara t-tlestija ta' azzjoni ta' rimedju implimentata biex tirrettifika nuqqas ta' konformità fit-tagħmir jew fil-bini jew, kif xieraq, wara bidliet fit-tagħmir, fil-bini jew fil-proċessi. Eżempji ta' bidliet li jehtiegu kwalifikazzjoni mill-ġdid jinkludu l-interruzzjoni tal-moviment tal-arja li taffettwa t-thaddim tal-installazzjoni, bidla fit-tfassil tal-kamra nadifa jew tal-parametri tal-issettjar operazzjonali tas-sistema tal-HVAC, jew l-attivitatiet ta' manutenzjoni li jaffettwaw it-thaddim tal-installazzjoni (eż. bidla fil-filtri finali).

III.5. Dizinfazzjoni

III.5.1. Ghandha tinghata attenzjoni partikolari ghad-dizinfazzjoni tal-kmamar nodfa. B'mod speċifiku, il-kmamar nodfa ghandhom jitnaddfu u jiġu dizinfettati sew f'konformità ma' programm bil-miktub. Ghandu jintuża aktar minn tip wiehed ta' aġent dizinfettanti biex jiġi żgurat li, meta jkollhom modi differenti ta' azzjoni, l-użu kkombinat tagħhom ikun effettiv kontra l-batterji u l-fungi. Id-dizinfazzjoni ghandha tinkludi l-użu perijodiku ta' aġent sporiċidali. Il-monitoraġġ biex tiġi vvalutata l-effettività tal-programm ta' dizinfazzjoni u biex jiġu identifikati bidliet fit-tipi ta' flora mikrobika (eż. organiżmi rezistenti għar-reġim ta' dizinfazzjoni li qed jintuża bħalissa) ghandu jsir regolarment.

Biex id-dizinfazzjoni tkun effettiva, jehtieg li qabel isir tindif biex titneħħa l-kontaminazzjoni tas-superfiċe. Barra minn hekk, f'xi każijiet, ghandu jiġi implimentat proċess ta' tindif biex jitneħħew b'mod effettiv ir-residwi dizinfettanti.

III.5.2. Il-proċess ta' dizinfazzjoni ghandu jiġi vvalidat. L-istudji ta' validazzjoni ghandhom juru l-adegwatezza u l-effettività tad-dizinfettanti bil-mod speċifiku li bih jintużaw u fuq it-tip ta' materjal tas-superfiċe, jew materjal rappreżentattiv jekk ikun iġġustifikat, u ghandhom jappoġġaw il-perjodi ta' skadenza waqt l-użu tas-soluzzjonijiet ippreparati.

III.5.3. Id-dizinfettanti u d-deterġenti użati fiż-żoni tal-grad A u tal-grad B ghandhom ikunu sterili qabel l-użu. Id-dizinfettanti użati fil-grad C u D jistgħu wkoll ikollhom ikunu sterili meta dan jittqies xieraq fl-istrategġija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni. Meta d-dizinfettanti u d-deterġenti jiġu dilwiti/ippreparati mill-manifattur tal-prodott sterili, dan ghandu jsir b'mod li tiġi evitata l-kontaminazzjoni u ghandu jkun hemm monitoraġġ għall-kontaminazzjoni mikrobika. Id-dilwizzjonijiet ghandhom jinżammu f'kontenituri mnaddfa minn qabel (u sterilizzati meta applikabbli) u ghandhom jinħażnu biss għall-perjodu definit rilevanti. Jekk id-dizinfettanti u d-deterġenti jiġu fornuti "leste", ir-riżultati miċ-ċertifikati tal-analiżi jew tal-konformità jistgħu jiġu aċċettati soġġett għat-tlestija b'suċċess tal-kwalifika xierqa tal-bejjiegh.

III.5.4. Meta jintużaw il-fumigazzjoni jew id-dizinfazzjoni bil-fwar (eż. Perossidu tal-Idroġenu fil-fażi tal-fwar) tal-kmamar nodfa u tas-superfiċi assoċjati, l-effettività tal-aġent tal-fumigazzjoni u tas-sistema tad-dispersjoni użata ghandha tintfieh u tiġi vvalidata.

TAQSIMA IV**TAGHMIR**

IV.1. Ghandha tkun disponibbli deskrizzjoni dettaljata u bil-miktub tat-tagħmir (inkluzi dijagrammi tal-proċess u tal-istrumentazzjoni kif xieraq). Dan ghandu jifforma parti mill-pakkett tal-kwalifika inizjali u ghandu jinżamm agġornat.

IV.2. Ir-rekwiżiti tal-monitoraġġ tat-tagħmir ghandhom jiġu stabbiliti bħala parti mill-kwalifika. L-avvenimenti ta' allarm tal-proċessi u tat-tagħmir ghandhom jiġu rikonoxxuti u evalwati għax-xejriet. Il-frekwenza li biha jiġu vvalutati l-allarmi ghandha tkun ibbażata fuq il-kritikalità tagħhom (l-allarmi kritiċi ghandhom jiġu rieżaminati minnufih).

IV.3. Sa fejn ikun possibbli, it-tagħmir, il-fittings u s-servizzi ghandhom ikunu mfassla u installati b'tali mod li l-operazzjonijiet, il-manutenzjoni u t-tiswijiet ikunu jistgħu jitwettqu barra mill-kamra nadifa. Jekk il-manutenzjoni trid titwettaq fil-kamra nadifa u l-istandards meħtieġa tal-indafa u/jew tal-asepsis ma jkunux jistgħu jinżammu, ghandhom jittqiesu prekawzjonijiet bħar-restrizzjoni tal-aċċess għaž-żona tax-xogħol għal persunal speċifikat jew il-ġenerazzjoni ta' protokoll tax-xogħol u proċeduri ta' manutenzjoni definiti b'mod ċar. Ghandhom jittqiesu wkoll it-tindif, id-dizinfazzjoni u l-monitoraġġ ambjentali addizzjonali. Jekk tkun meħtieġa sterilizzazzjoni tat-tagħmir, din ghandha titwettaq, kull meta jkun possibbli, wara l-assemblaġġ shih mill-ġdid.

IV.4. Il-proċess tat-tindif ghandu jiġi vvalidat bħala li jkun kapaċi jneħhi kwalunkwe residwu jew radam li jkollu impatt detrimentali fuq l-effettività tal-aġent dizinfettanti użat, u li jimminimizza l-kontaminazzjoni kimika, mikrobika u partikolata tal-prodott matul il-proċess u qabel id-dizinfazzjoni.

- IV.5. Għall-proċessi asettici, il-partijiet ta' kuntatt dirett u indirett tal-prodott għandhom jiġu sterilizzati. Għall-fini ta' konformità ma' dan ir-rekwiżit, "partijiet li jiġu f'kuntatt dirett mal-prodott" huma daww il-partijiet tat-tagħmir li l-prodott jgħaddi minnhom, bħal labar tal-mili jew pompa, filwaqt li "partijiet indiretti li jiġu f'kuntatt mal-prodott" huma daww il-partijiet tat-tagħmir li mhumiex f'kuntatt mal-prodott iżda li jistgħu jiġu f'kuntatt ma' superfiċi sterilizzati oħra li huma kritiċi għall-isterilità ġenerali tal-prodott (eż. oġġetti sterilizzati bħal skutelli u gwidi tat-tappijiet, u komponenti sterilizzati).
- IV.6. It-tagħmir kollu bħal sterilizzaturi, sistemi ta' mmanigġjar tal-arja (inkluża l-filtrazzjoni tal-arja) u sistemi tal-ilma għandhom ikunu soġġetti għal kwalifika, monitoraġġ u manutenzjoni pplanata. Mat-tlestija tal-manutenzjoni, ir-ritorn tagħhom għall-użu għandu jiġi approvat.
- IV.7. Meta għandha titwettaq manutenzjoni mhux ippjanata ta' tagħmir kritiku għall-isterilità tal-prodott, għandha titwettaq u tiġi rreġistrata valutazzjoni tal-impatt potenzjali fuq l-isterilità tal-prodott.
- IV.8. Ċinturin trasportatur ma għandux jgħaddi minn diviżjoni bejn zona ta' grad A jew B u zona ta' pproċessar ta' inqas indafa tal-arja, sakemm iċ-ċinturin innifsu ma jiġix sterilizzat kontinwament (eż. f'mina ta' sterilizzazzjoni).
- IV.9. Il-kontaturi tal-partikoli, inkluż it-tubi tal-kampjunar, għandhom ikunu kkwalifikati. L-ispeċifikazzjonijiet rakkomandati mill-manifattur għandhom jitqiesu għad-dijametru tat-tubu u r-raġġi tal-liwja. It-tul tat-tubu tipikament ma għandux ikun itwal minn 1m sakemm ma jkunx ġustifikat u l-għadd ta' liwji għandu jiġi minimizzat. Għal finijiet ta' klassifikazzjoni għandhom jintużaw kontaturi tal-partikoli portabbli b'tul qasir ta' tubi tal-kampjuni. L-irjus tal-kampjunar isokinetiċi⁽¹⁰⁾ għandhom jintużaw f'sistemi tal-fluss tal-arja unidirezżjonali. Għandhom ikunu orjentati b'mod xieraq u ppożizzjonati qrib kemm jista' jkun tal-post kritiku biex jiġi żgurat li l-kampjuni jkunu rappreżentattivi.

TAQSIMA V

UTILITAJIET

V.1. **Rekwiżiti ġenerali**

- V.1.1. In-natura u l-firxa tal-kontrolli applikati għas-sistemi ta' utilità għandhom ikunu proporzjonati mar-riskju għall-kwalità tal-prodott assoċjat mal-utilità. L-impatt tal-utilità fuq il-kwalità tal-prodott għandu jiġi ddeterminat permezz ta' valutazzjoni tar-riskju u dokumentat bħala parti mill-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni.

L-utilitajiet li ġejjin ġeneralment jistgħu jitqiesu assoċjati ma' riskju oghla:

- utilitajiet li huma f'kuntatt dirett mal-prodott eż. ilma għall-ħasil u t-tlahliħ, gassijiet u fwar għall-isterilizzazzjoni;
- materjali ta' kuntatt li fl-aħħar mill-aħħar isiru parti mill-prodott;
- superfiċi ta' kuntatt li jiġu f'kuntatt mal-prodott;
- utilitajiet li kieku kien ikollhom impatt dirett fuq il-prodott.

- V.1.2. L-utilitajiet għandhom ikunu mfassla, installati, kwalifikati, imhaddma, miżmuma u mmonitorjati b'mod li jiżgura li s-sistema ta' utilità tiffunzjona kif mistenni.

- V.1.3. Ir-riżultati għall-parametri kritiċi u l-attributi kritiċi tal-kwalità tal-utilitajiet ta' riskju għoli għandhom ikunu soġġetti għal analiżi regolari tax-xejriet biex jiġi żgurat li l-kapaċitajiet tas-sistema jibqgħu xierqa.

⁽¹⁰⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "ras ta' kampjunar isokinetiku" tfisser ras ta' kampjunar imfassla biex tid-disturba l-arja mill-inqas possibbli sabiex l-istess partikoli jidhru fiż-żennuna li kieku kienu jgħaddu miż-żona li kieku ż-żennuna ma kinitx hemm (jiġifieri l-kundizzjoni tal-kampjunar li fiha l-veloċità medja tal-arja li tidhol fil-bokka tas-sonda tal-kampjun tkun kważi l-istess (± 20 fil-mija) bħall-veloċità medja tal-fluss tal-arja f'dak il-post).

- V.1.4. Ir-rekords tal-installazzjoni tas-sistema ta' utilità għandhom jinżammu matul iċ-ċiklu tal-ħajja tas-sistema ta' utilità, inklużi tpinġijiet u dijagrammi skematiċi, materjali tal-konstruzzjoni u speċifikazzjonijiet tas-sistema. Informazzjoni importanti li għandha tinżamm tinkludi:
- id-direzzjoni tal-fluss tal-pipeline, l-inklinazzjonijiet, id-dijametru u t-tul;
 - id-dettalji tat-tank u tal-bastiment;
 - valvi, filtri, drejns, kampjunar u punti tal-utent.
- V.1.5. Il-pajpijiet, il-kanali u utilitajiet oħra ma għandhomx ikunu preżenti fil-kmamar nodfa. Jekk ma jkunux jistgħu jiġu evitati, għandhom jiġu installati b'tali mod li ma jgħolqux dahliet, fethiet mhux issiġillati jew superfiċi li huma diffiċli biex jitnaddfu. Barra minn hekk, l-installazzjoni għandha tippermetti t-tindif u d-diżinfekzzjoni tas-superfiċe ta' barra tal-pajpijiet.
- V.2. **Sistemi tal-ilma ⁽¹⁾**
- V.2.1. L-impjanti tat-trattament tal-ilma u s-sistemi tad-distribuzzjoni għandhom jiġu mfassla, mibnija, installati, ikkummissjonati, ikkwalikati, immonitorjati u miżmuma b'tali mod li jipprevjenu l-kontaminazzjoni mikrobijoloġika u jiżguraw sors affidabbli ta' ilma ta' kwalità xierqa. B'mod partikolari, għandhom jittiehdu miżuri biex jiġi minimizzat ir-riskju ta' preżenza ta' partikolati, kontaminazzjoni/proliferazzjoni mikrobika u ta' endotossini/piroġeni (eż. inklinazzjoni tal-pajpijiet biex jiġi pprovdut skular komplet u l-evitar ta' ferġat meġta ⁽²⁾). Meta l-filtri jkunu inklużi fis-sistema, għandha tingħata attenzjoni speċjali għall-monitoraġġ u l-manutenzjoni tagħhom.
- V.2.2. Is-sistemi tal-ilma għandhom jiġu kkwalikati u vvalidati biex iżommu l-livelli xierqa ta' kontroll fiżiku, kimiku u mikrobiku, filwaqt li jitqies l-effett tal-varjazzjonijiet staġjonali.
- V.2.3. Il-fluss tal-ilma għandu jibqa' turbulenti mill-pajpijiet fis-sistemi tad-distribuzzjoni tal-ilma biex jiġi minimizzat ir-riskju ta' adeżjoni mikrobika, u l-formazzjoni sussegwenti tal-bijoriti. Ir-rata tal-fluss għandha tiġi stabbilita matul il-kwalifika u tiġi mmonitorjata regolarment.
- V.2.4. L-ilma għall-injezzjonijiet għandu jiġi prodott minn ilma li jissodisfa l-ispeċifikazzjonijiet definiti matul il-proċess ta' kwalifika u għandu jinħażen u jitqassam b'mod li jimminimizza r-riskju ta' tkabbir mikrobiku (eż. permezz ta' ċirkolazzjoni kostanti f'temperatura oġhla minn 70 °C). Barra minn hekk, l-ilma għall-injezzjonijiet għandu jiġi prodott bid-distillazzjoni jew bi proċess ta' purifikazzjoni li huwa ekwivalenti għad-distillazzjoni, bħall-osmosi inversa flimkien ma' tekniki xierqa oħra bħall-elettrodejonizzazzjoni (EDI, electrodeionisation), l-ultrafiltrazzjoni jew in-nanofiltrazzjoni.
- V.2.5. Meta l-ilma għat-tankijiet tal-ħżin tal-injezzjonijiet ikun mghammar b'filtri b'vent idrofobiku għar-retenzjoni batterjali, il-filtri ma għandhomx ikunu sors ta' kontaminazzjoni u l-integrità tal-filtru għandha tiġi ttestjata qabel l-installazzjoni u wara l-użu. Għandhom jiġu stabbiliti kontrolli biex tiġi evitata l-formazzjoni ta' kondensazzjoni fuq il-filtru (eż. permezz tat-tishin).
- V.2.6. Sabiex jiġi minimizzat ir-riskju tal-formazzjoni tal-bijoriti, l-isterilizzazzjoni, id-diżinfekzzjoni jew ir-riġenerazzjoni tas-sistemi tal-ilma għandhom jitwettqu skont skeda predeterminata kif ukoll bħala azzjoni ta' rimedju wara riżultati barra mil-limitu jew mill-ispeċifikazzjoni. Meta jintużaw sustanzi kimiċi biex tiġi diżinfettata sistema tal-ilma, sussegwentement għandha titwettagħ proċedura vvalidata ta' tlahliħ/flaxxjar. Barra minn hekk, l-ilma għandu jiġi ttestjat wara d-diżinfekzzjoni/ir-riġenerazzjoni. Ir-riżultati tal-ittestjar kimiku għandhom jiġu kkontrollati qabel ma s-sistema tal-ilma terġa' tintuża u għandu jiġi vverifikat li r-riżultati mikrobijoloġiċi/tal-endotossini jkunu fi ħdan l-ispeċifikazzjoni qabel ma l-lottijiet manifatturati bl-użu tal-ilma mis-sistema jitqiesu għaċ-ċertifikazzjoni/għar-rilaxx.

⁽¹⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "sistema tal-ilma" tfisser sistema għall-produzzjoni, għall-ħżin u għad-distribuzzjoni tal-ilma, normalment konformi ma' grad speċifiku ta' farmakopea (eż. ilma purifikat u ilma għall-injezzjoni).

⁽²⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "ferġa meġta" tfisser tul ta' pajp li ma jiċċirkolax (fejn il-fluwidu jista' jibqa' statiku) li jkun akbar minn 3 dijametri interni tal-pajpijiet..

- V.2.7. Ghandu jsir monitoraġġ kimiku u mikrobiku regolari kontinwu tas-sistemi tal-ilma biex jiġi żgurat li l-ilma jkompli jissodisfa r-rekwiżiti kompendjarji. Il-livelli ta' allert għandhom jiġu stabbiliti abbażi tad-data dwar il-kwalifiki inizjali u minn hemm 'il quddiem jiġu vvalutati mill-ġdid perijodikament abbażi tad-data miksuba matul il-kwalifiki mill-ġdid, il-monitoraġġ ta' rutina u l-investigazzjonijiet sussegwenti. Ghandu jsir rieżami tad-data ta' monitoraġġ kontinwu biex tiġi identifikata kwalunkwe xejra avversa fil-prestazzjoni tas-sistema. Il-programmi ta' kampjunar għandhom ikunu bbażati fuq id-data dwar il-kwalifikazzjoni u għandhom iqisu l-postijiet ta' kampjunar tal-aġġar każ potenzjali filwaqt li jiżguraw li kuljum jiġi inkluz mill-inqas kampjun rappreżentattiv wiehed tal-ilma li jintuża għall-proċessi tal-manifattura kif ukoll kwalunkwe rekwiżit addizzjonali ieħor li jista' jkun meħtieġ f'konformità mal-istrategġija ta' kontroll tal-kontaminazzjoni. Sabiex jiġi żgurat li jinkisbu kampjuni tal-ilma rappreżentattivi għall-analiżi fuq bażi regolari, il-programmi ta' kampjunar għandhom jindirizzaw l-iżbokki u l-punti ta' użu kollha f'intervall speċifikat.
- V.2.8. Id-devjazzjonijiet fil-livell ta' allert għandhom jiġu ddokumentati u rieżaminati u jinkludu investigazzjoni biex jiġi ddeterminat jekk id-devjazzjoni hijiex avveniment uniku (iżolat) jew jekk ir-riżultati humiex indikattivi ta' xejra avversa jew tad-deterjorament tas-sistema. Kull devjazzjoni mil-limitu ta' azzjoni għandha tiġi investigata biex tiġi ddeterminata l-kawża/i ewlenija/ewlenin probabbli u kwalunkwe impatt potenzjali fuq il-kwalità tal-prodott u l-proċessi tal-manifattura.
- V.2.9. Is-sistemi tal-ilma għall-injezzjoni għandhom jinkludu sistemi ta' monitoraġġ kontinwu bħall-Karbonju Organiku Totali (TOC) u l-konduttività, peress li dawn jistgħu jagħtu indikazzjoni ahjar tal-prestazzjoni generali tas-sistema minn kampjunar diskret. Il-postijiet tas-sensuri għandhom ikunu bbażati fuq ir-riskju.
- V.2.10. L-ilma użat fil-produzzjoni għandu jikkonforma mal-monografija attwali tal-Farmakopea rilevanti.
- V.3. **Fwar użat bħala aġent dirett ta' sterilizzazzjoni**
- V.3.1. L-ilma ta' alimentazzjoni għal generatur ta' fwar pur (fwar nadif) għandu jiġi ppurifikat kif xieraq. Il-ġeneraturi ta' fwar pur għandhom ikunu mfassla, kwalifikati u mhaddma b'tali mod li jiżguraw li l-kwalità tal-fwar prodott tissodisfa l-livelli definiti kimiċi u tal-endotossini.
- V.3.2. Il-fwar użat bħala aġent dirett ta' sterilizzazzjoni għandu jkun ta' kwalità xierqa u ma għandux ikun fih addittivi f'livell li jista' jikkawża kontaminazzjoni lill-prodott jew lit-tagħmir. Fil-każ ta' ġeneraturi li jfornu fwar pur għall-isterilizzazzjoni diretta tal-materjali jew tas-superfici li jiġu f'kontatt mal-prodott (eż. tagħbijiet tal-awtoklava porużi u ibsin), il-kondensat tal-fwar għandu jissodisfa r-rekwiżiti tal-monografija attwali għall-ilma għall-injezzjonijiet tal-Farmakopea rilevanti (l-ittestjar mikrobiku mhuwiex obligatorju għall-kondensat tal-fwar). Għandha tkun fis-seħh ukoll skeda xierqa ta' kampjunar biex jiġi żgurat li jinkiseb fwar pur rappreżentattiv għall-analiżi fuq bażi regolari. Aspetti oħra tal-kwalità tal-fwar pur użat għall-isterilizzazzjoni għandhom jiġu vvalutati perijodikament skont parametri vvalidati, inkluz – sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor – gassijiet mhux kondensabbli, valur ta' nixfa (frazzjoni ta' nixfa) u superheat.
- V.4. **Gassijiet u sistemi ta' vakwu**
- V.4.1. Il-gassijiet li jiġu f'kontatt dirett mal-prodott jew mas-superfici tal-kontenitur primarju għandhom ikunu ta' kwalità kimika, partikolata u mikrobika xierqa. Il-parametri rilevanti kollha, inkluz il-kontenut taż-żejt u tal-ilma, għandhom jiġu speċifikati filwaqt li jitqiesu l-użu u t-tip tal-gass, it-tfassil tas-sistema tal-ġenerazzjoni tal-gass u, meta applikabbli, jikkonformaw mal-monografija attwali tal-Farmakopea rilevanti jew ir-rekwiżit tal-kwalità tal-prodott.

- V.4.2. Il-gassijiet użati fi proċessi asettiki għandhom jiġu ffiltrati minn filtru ta' grad ta' sterilizzazzjoni ⁽¹³⁾ (b'daqs nominali tal-pori ta' massimu ta' 0,22 µm) fil-punt tal-użu. Meta l-filtru jintuża fuq bażi ta' lott (eż. għall-filtrazzjoni tal-gass użat għall-kisi ta' prodotti mimlija b'mod asettiku) jew b'hala filtru tal-fetha tar-reċipjent tal-prodott, ir-risultati tat-test tal-integrità għandhom jiġu rieżaminati b'hala parti mill-proċess ta' ċertifikazzjoni/rilaxx tal-lott. Kwalunkwe pajp jew tubu ta' trasferiment li jinsab wara l-filtru finali tal-grad ta' sterilizzazzjoni għandu jiġi sterilizzat. Meta jintużaw gassijiet fil-proċess, il-monitoraġġ mikrobiku tal-gass għandu jsir perjodikament fil-punt tal-użu.
- V.4.3. Meta l-fluss lura minn sistemi ta' vakwu jew ta' pressjoni joħloq riskju potenzjali għall-prodott, għandu/għandhom jiġi/u stabbilit(i) mekkaniżmu/i biex jiġi evitat il-fluss lura meta jinghalaq il-vakwu jew is-sistema tal-pressjoni.
- V.5. **Sistemi ta' tishin u ta' tkessiħ u sistemi idrawliċi**
- V.5.1. L-oġġetti ewlenin tat-tagħmir assoċjati mas-sistemi idrawliċi, tat-tishin u tat-tkessiħ għandhom, meta possibbli, ikunu jinsabu barra l-kamra tal-mili. Għandhom jiġu implimentati kontrolli xierqa biex ikun hemm kwalunkwe tixrid jew kontaminazzjoni kroċjata assoċjata mal-fluwidi tas-sistema.
- V.5.2. Għandhom jiġu stabbiliti sistemi xierqa biex jiġi żgurat li kwalunkwe tnixxija minn dawn is-sistemi li tista' tippreżenta riskju għall-prodott tiġi individwata (eż. sistema ta' indikazzjoni għat-tnixxija).

TAQSIMA VI

PERSUNAL

- VI.1. Il-manifattur għandu jiżgura li jkun hemm persunal suffiċjenti, ikkwalifikat kif xieraq, imharreġ u b'esperjenza fil-manifattura u l-ittestjar ta' prodotti sterili u kwalunkwe teknoloġija tal-manifattura speċifika użata fil-operazzjonijiet tal-manifattura tas-sit.
- VI.2. L-ghadd minimu ta' persunal meħtieġ biss għandu jkun preżenti fil-kmamar nodfa. L-ghadd massimu ta' operaturi fil-kmamar nodfa għandu jiġi ddeterminat u ddokumentat. Matul attivitajiet bħall-kwalifika inizjali u s-simulazzjoni tal-proċess asettiku, l-ghadd massimu ta' operaturi li jistgħu jkun preżenti fil-kamra nadifa għandu jitqies kif xieraq sabiex ma tiġix compromessa l-assigurazzjoni tal-isterilità.
- VI.3. Il-persunal kollu inkluż dak li jwettaq it-tindif, il-manutenzjoni, il-monitoraġġ u dak li jaċċessa l-kmamar nodfa għandhom jirċievu taħriġ regolari dwar aspetti rilevanti għall-manifattura ta' prodotti sterili/manifattura asettika, inkluż dwar l-ilbies tal-ġagagi, l-elementi bażiċi tal-mikrobijoloġija u l-igiene, b'enfasi speċifika fuq il-prassi tal-kamra nadifa, il-kontroll tal-kontaminazzjoni, it-tekniki asettiki u l-protezzjoni ta' prodotti sterili (għal dawk l-operaturi li jidhru fil-kmamar nodfa tal-grad B u/jew li jintervjenu fil-grad A) u l-konsegwenzi potenzjali għall-annimali ttrattati jekk il-prodott ma jkunx sterili/jonqos milli jissodisfa l-ispeċifikazzjonijiet tal-kwalità meħtieġa. Il-livell ta' taħriġ għandu jkun ibbażat fuq il-kritikalità tal-funzjoni u ż-żona fejn ikun qed jahdem il-persunal.
- VI.4. Il-persunal li jaċċessa ż-żoni tal-grad A u B għandu jiġi mharreġ għall-ilbies asettiku tal-ġagagi u l-imġiba asettika. Il-konformità ma' proċeduri tal-ilbies asettiku tal-ġagagi għandha tiġi kkonfermata permezz ta' valutazzjoni qabel ma jibdeu il-funzjonijiet tagħhom u għandha tiġi vvalutata mill-ġdid perjodikament (mill-inqas darba fis-sena). Il-proċess ta' valutazzjoni għandu jinvolvi kemm valutazzjoni viżiva kif ukoll mikrobika (bl-użu ta' postijiet ta' monitoraġġ b'has-swaba' l-ingwanti, id-dirghajn, is-sider u l-kappa (maskra tal-wieċ/mohħ).

⁽¹³⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "filtru ta' grad ta' sterilizzazzjoni" tfisser filtru li, meta vvalidat kif xieraq, ikun kapaci jneħhi sfida mikrobika definita minn fluwidu jew gass li jipproduci effluwent sterili. Normalment, dawn il-filtri jkollhom id-daqs tal-pori daqs jew inqas minn 0,22 µm.

- VI.5. L-aċċess mhux sorveljat għaż-żoni tal-grad A u tal-grad B fejn jitwettqu jew ikunu se jitwettqu operazzjonijiet asettici għandu jkun ristrett għal persunal ikkwalifikat kif xieraq, li jkun għadda mill-valutazzjoni tal-ilbies tal-gagagi u jkun ipparteċipa f'simulazzjoni ta' proċess asettiku b'suċċess.

Il-persunal mhux kwalifikat ma għandux jidhol fil-kmamar nodfa tal-grad B jew fil-grad A waqt it-thaddim. Jekk ikun mehtieg f'każijiet eċċezzjonali, il-manifatturi għandhom jistabbilixxu proċeduri bil-miktub li jiddeskrivu l-proċess li bih persunal mhux kwalifikat jista' jiddaħhal fiż-żoni tal-grad B u A. Persuna awtorizzata mill-manifattur għandha tissorvelja l-persunal mhux kwalifikat matul l-attivitàjiet tagħha u tivvaluta l-impatt ta' dawn l-attivitàjiet fuq l-indafa taż-żona. L-aċċess minn dawn il-persuni għandu jiġi vvalutat u rreġistrat.

- VI.6. Għandu jiġi stabbilit proċess għall-iskwalifika tal-persunal ibbażat fuq aspetti ta' valutazzjoni kontinwa u/jew identifikazzjoni ta' xejra avversa mill-programm ta' monitoraġġ tal-persunal u/jew wara li jkun gie implikat f'simulazzjoni ta' proċess asettiku li ma rnexxiex. Ladarba jiġu skwalifikati, it-tahriġ mill-gdid u l-kwalifikazzjoni mill-gdid għandhom jitlestew qabel ma l-operatur ikun jista' jkollu aktar involviment fi Prattiki asettici. Għall-operaturi li jidhlu fil-kmamar nodfa tal-grad B jew li jwettqu intervent fil-grad A, huwa rrakkomandat li l-kwalifikazzjoni mill-gdid tinkludi l-parteċipazzjoni f'simulazzjoni ta' proċess asettiku ta' suċċess.

- VI.7. Standards għoljin ta' iġjene personali u tindif huma essenzjali. Meta l-persunal rilevanti jiddikjara kundizzjoni tas-saħha li tista' tintroduċi periklu mikrobiku żejjed jew inkella jsir evidenti, l-aċċess għall-kamra nadifa għandu jiġi pprojbit. Il-kundizzjonijiet tas-saħha u l-azzjonijiet li għandhom jittiehdu fir-rigward tal-persunal li jistgħu jintroduċu periklu mikrobiku żejjed għandhom jiġu ddokumentati fi proċeduri rilevanti.

- VI.8. Il-persunal involut fl-immaniġġjar/l-ipproċessar ta' materjali li joriġinaw mill-bniedem/mill-annimali jew ta' kulturi ta' mikroorganizmi, minbarra dawk użati fil-proċess tal-manifattura attwali, jew f'attivitàjiet oħra li jista' jkollhom impatt negattiv fuq il-kwalità (eż. kontaminazzjoni mikrobika), ma għandux jidhol fiż-żoni nodfa sakemm ma jkunux ġew segwiti u dokumentati proċeduri ta' dekontaminazzjoni u ta' dħul definiti b'mod ċar u effettivi.

- VI.9. Arloġġi tal-idejn, make-up, ġojjellerija, oġġetti personali oħra bħal mowbajls u kwalunkwe oġġett ieħor mhux essenzjali ma għandhomx ikunu permessi fiż-żoni nodfa. L-apparati elettronici użati fil-kmamar nodfa, eż. mowbajls u tablets, li jiġu forniti mill-manifattur biss għall-użu fil-kmamar nodfa, jistgħu jkunu aċċettabbli jekk ikunu mfassla b'mod xieraq biex jippermettu tindif u diżinfekzjoni proporzjonati mal-grad li fih jintużaw. L-użu u d-diżinfekzjoni ta' tali tagħmir għandhom jiġu inkluzi fl-istrategġja għall-kontroll tal-kontaminazzjoni.

- VI.10. L-ilbies tal-gagagi u l-ħasil tal-idejn għall-kamra nadifa għandhom isiru f'konformità mal-proċeduri bil-miktub imfassla biex jimminimizzaw il-kontaminazzjoni tal-hwejjeġ tal-kamra nadifa u/jew it-trasferiment tal-kontaminanti lejn iż-żoni nodfa.

- VI.11. Il-hwejjeġ u l-kwalità tagħhom għandhom ikunu xierqa għall-proċess u l-grad taż-żona tax-xogħol. Għandu jintlibes b'tali mod li jipproteġi l-prodott mill-kontaminazzjoni. Meta t-tip ta' hwejjeġ mehtiega jehtieg li jipproteġi lill-operatur mill-prodott, għandu jiġi żgurat ukoll li l-protezzjoni tal-prodott mill-kontaminazzjoni ma tiġix kompromessa.

L-ilbies għandhom jiġu kkontrollati viżwalment għall-indafa u l-integrità immedjatament qabel u wara l-ilbies tal-gagagi. L-integrità tal-gagaga għandha tiġi kkontrollata wkoll mal-ħruġ. Qabel ma jintużaw ilbies sterilizzati u għata tal-ghajnejn, għandu jiġi kkontrollat li dawn ikunu ġew soġġetti għall-proċess ta' sterilizzazzjoni, li huma fil-hin taż-żamma speċifikat tagħhom u li l-imballaġġ ma ġiex imbagħbas. L-ilbies li jista' jerga jintuża (inkluz l-ghata tal-ghajnejn) għandu jiġi sostitwit jekk tiġi identifikata ħsara, jew bi frekwenza stabbilita li tiġi ddeterminata matul l-istudji ta' kwalifika. Il-kwalifikazzjoni tal-ilbies għandha tqis kwalunkwe rekwiżit mehtieg għall-ittestjar tal-hwejjeġ, inkluz ħsara lill-ilbies li ma tistax tiġi identifikata bi spezzjoni viżiva biss.

VI.12. Hawn taht qed tinghata deskrizzjoni tal-hwejjeġ tipikament mehtieġa ghal kull grad ta' ndafa:

(a) Grad B (inkluż aċċess/interventi fil-grad A):

- għandu jintlibes ilbies xieraq li jkun ddedikat għall-użu taht libsa sterilizzata qabel l-ilbies tal-gagagi;
- għandhom jintlibsu ingwanti sterilizzati, minghajr terra, tal-gomma jew tal-plastik waqt li jkunu qed jintlibes l-ilbies sterilizzati;
- xedd ir-ras sterili għandu jaghlaq ix-xagħar kollu (inkluż ix-xagħar tal-wiċċ) u, meta separat mill-bqija tal-gagaga, għandu jiġi mmuntat fl-għonq tal-libsa sterili;
- għandhom jintlibsu maskra tal-wiċċ sterili u għata sterili tal-ghajnejn (eż. goggles) biex jgħattu u jagħlu l-gilda kollha tal-wiċċ u jipprevjenu t-tixrid ta' qtar u partikoli;
- għandhom jintlibsu xedd is-saqajn sterilizzati xieraq (eż. bwiez protettivi);
- il-qliezi għandhom jiddaħhlu ġewwa x-xedd tas-saqajn u l-kmiem tal-ilbies għandhom jiġu mdahhla l-ġewwa fit-tieni par ta' ingwanti sterili li jintlibsu fuq il-par li jintlibes waqt li tkun qed tintlibes il-gagaga;
- il-hwejjeġ protettivi għandhom inaqqsu kemm jista' jkun it-tixrid ta' fibri jew partikoli u jzommu l-partikoli mxerrda mill-ġisem. L-effiċjenzi tat-tixrid tal-partikoli u taż-żamma tal-partikoli tal-ilbies għandhom jiġu vvalutati matul il-kwalifikazzjoni tal-ilbies;
- l-ilbies għandu jkun ppakkjat u mitwi b'tali mod li l-operaturi jkunu jistgħu jilbsu l-gagaga minghajr ma jiġu f'kuntatt mas-superfiċe ta' barra tal-ilbies u biex l-ilbies ma jmissx mal-art.

(b) Grad C:

- ix-xagħar, id-daqna u l-mustaċċi għandhom ikunu mgħottija;
- għandha tintlibes libsa b'qalziet f'biċċa wahda jew tnejn migbura fil-polz u b'għonq għoli u bi żraben jew ghotjen protettivi taż-żraben diżinfettati kif xieraq; għandhom jimminimizzaw it-tixrid ta' fibri u partikoli;
- jista' jkun mehtieġ ilbies addizzjonali, inklużi ingwanti u maskra tal-wiċċ, fiż-żoni ta' grad C meta jitwettqu attivitajiet li jgħolqu riskju ta' kontaminazzjoni.

(c) Grad D:

- ix-xagħar, id-daqna u l-mustaċċi għandhom ikunu mgħottija;
- għandha tintlibes libsa protettiva ġenerali u żraben jew ghotjen protettivi taż-żraben li jkunu diżinfettati kif xieraq;
- għandhom jittiehdu miżuri xierqa biex jiġi evitat kwalunkwe dhul ta' kontaminanti minn barra ż-żona nadifa;
- jista' jkun mehtieġ ilbies addizzjonali inklużi ingwanti u maskra tal-wiċċ fiż-żoni tal-grad D meta jitwettqu attivitajiet li jgħolqu riskju ta' kontaminazzjoni.

VI.13. L-ilbies tal-gagagi għall-kamra nadifa għandu jsir fi kmamar tat-tibdil bi grad xieraq ta' ndafa biex jiġi żgurat li tinzamm l-indafta tal-gagaga. Il-hwejjeġ ta' barra inklużi kalzetti (għajr hwejjeġ ta' taht personali) ma għandhomx jiddaħhlu fi kmamar tat-tibdil li jwasslu direttament għaž-żoni tal-grad B u C. Barra minn hekk, libsa tal-faċilità b'qalziet f'biċċa wahda jew tnejn, li tkopri t-tul kollu tad-dirghajn u tar-riglejn, u kalzetti tal-faċilità li jgħattu s-saqajn, għandhom jintlibsu qabel id-dhul fil-kmamar tat-tibdil għall-grad B u C. L-ilbies u l-kalzetti tal-faċilità ma għandhomx jipprezentaw riskju ta' kontaminazzjoni għaž-żona jew il-proċessi tal-ilbies tal-gagagi.

- VI.14. Kull operatur li jidhol fiż-żoni tal-grad B jew A għandu jidhol filbies protettiv nadif u sterilizzat (inklużi l-ghata tal-ghajnejn u l-maskri) ta' daqs xieraq f'kull dahla. Il-perjodu massimu li fih il-ġagaga sterilizzata tista' tintlibes qabel ma tinbidel waqt xift għandu jiġi definit b'ħala parti mill-kwalifikazzjoni tal-ilbies.
- VI.15. L-ingwanti għandhom jiġu diżinfettati regolarment matul l-operazzjonijiet. L-ilbies u l-ingwanti għandhom jinbidlu minnufih jekk issirilhom hsara u jippreżentaw kwalunkwe riskju ta' kontaminazzjoni tal-prodott.
- VI.16. Il-hwejjeġ taż-żona nadifa li jista' jergħu jintużaw għandhom jitnaddfu f'faċilità tal-ħasil tal-hwejjeġ segregata b'mod adegwat mill-operazzjonijiet tal-produzzjoni, bl-użu ta' proċess kwalifikat li jiżgura li l-hwejjeġ ma jiġux danneġġjati jew ikkontaminati minn fibri jew partikoli matul il-proċess ripetut tal-ħasil tal-hwejjeġ. Il-faċilitajiet tal-ħasil tal-hwejjeġ użati ma għandhomx jintroduċu riskju ta' kontaminazzjoni jew kontaminazzjoni kroċjata. Wara l-ħasil u qabel l-imballaġġ, l-ilbies għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal hsara u indafa viżiva. Il-proċessi tal-ġestjoni tal-ilbies għandhom jiġu stabbiliti b'ħala parti mill-programm ta' kwalifika tal-ilbies u għandhom jinkludu għadd massimu ta' ċikli tal-ħasil tal-hwejjeġ u tal-isterilizzazzjoni.
- VI.17. L-attivitajiet fiż-żoni nodfa li mhumieks kritiċi għall-proċessi tal-produzzjoni għandhom jinżammu f'livell minimu, speċjalment meta jkunu għaddejjin operazzjonijiet asettivi. Bl-ghan li jiġi evitat tixrid eċċessiv ta' partikoli u organiżmi, il-moviment tal-persunal għandu jkun bil-mod, ikkontrollat u metodiku. L-operaturi li jwettqu operazzjonijiet asettivi għandhom jaderixxu ma' teknika asettika il-hin kollu biex jipprevjenu bidliet fil-kurrenti tal-arja li jistgħu jintroduċu arja ta' kwalità aktar baxxa fiż-żona kritika. Barra minn hekk, il-moviment maġenb iż-żona kritika għandu jkun ristrett u l-imblukkar tal-passaġġ tal-fluss tal-arja unidirezżjonali (l-ewwel arja) għandu jiġi evitat.

TAQSIMA VII

PRODUZZJONI U TEKNOLOĠIJI SPECIFIĊI

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

- VII.1.1. Il-preparazzjoni tal-komponenti u tal-materjali għandha ssir mill-inqas f'kamra nadifa tal-grad D sabiex jiġi limitat ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobika, mill-endotossini/piroġeni u partikolata, sabiex il-prodott ikun adattat għall-isterilizzazzjoni. Madankollu, meta l-prodott ikun f'riskju għoli jew mhux tas-soltu ta' kontaminazzjoni mikrobika (eż. il-prodott jappoġġa b'mod attiv it-tkabbir mikrobiku, il-prodott irid jinżamm għal perjodi twal qabel ma jimtela jew il-prodott ma jiġix ipproċessat l-aktar f'reċipjenti magħluqa), il-preparazzjoni għandha titwettaq mill-inqas f'ambjent ta' grad C. Il-preparazzjoni ta' ingwenti, kremi, sospensjonijiet u emulsjonijiet għandha ssir ukoll f'mill-inqas ambjent ta' grad C qabel l-isterilizzazzjoni terminali.

B'deroga mill-ambjent tal-grad C kif previst hawn fuq, f'każijiet eċċezzjonali, eż. meta l-proċess tal-manifattura jinvolti l-ġenerazzjoni ta' għabra/trab li ma jistax jiġi evitat b'mezzi raġonevoli, il-preparazzjoni ta' prodotti li għandhom jiġu sterilizzati terminalment tista' ssir f'ambjent ta' grad D. Għall-implimentazzjoni tal-grad D f'dan il-każ eċċezzjonali, il-manifattur għandu jkun meħtieġ iwettaq valutazzjoni tar-riskju u japplika miżuri xierqa biex jiżgura li ma jkun hemm l-ebda impatt negattiv fuq il-kwalità tal-prodott. Dan għandu jiġi ddokumentat b'ħala parti mill-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni.

- VII.1.2. Il-kontenituri u l-komponenti tal-imballaġġ primari għandhom jitnaddfu permezz ta' proċessi vvalidati biex jiġi żgurat li l-kontaminazzjoni partikolata, mill-endotossini/piroġeni u mikrobika tkun ikkontrollata kif xieraq.

⁽¹⁴⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "sterilizzazzjoni terminali" tfisser l-applikazzjoni ta' agent sterilizzanti letali jew kundizzjonijiet għal prodott fil-kontenitur finali tiegħu biex jinkiseb livell ta' assigurazzjoni ta' sterilità predeterminat ta' 10^{-6} jew inqas (eż. il-probabbiltà teoretika li jkun hemm mikroorganiżmu vijabbli wiehed preżenti fuq jew f'unità sterilizzata hija daqs jew inqas minn 1×10^{-6}).

- VII.1.3. Il-mili tal-prodotti għall-isterilizzazzjoni fit-terminal għandu jsir mill-inqas f'ambjent ta' grad C. Madankollu, jekk il-prodott ikun f'riskju mhux tas-soltu ta' kontaminazzjoni mill-ambjent (pereżempju, l-operazzjoni tal-mili tkun bil-mod, il-kontenituri jkollhom għonq wiesa' jew neċessarjament ikunu esposti għal aktar minn f'it sekondi qabel l-gheluq), il-prodott għandu jimtela fil-grad A b'mill-inqas sfond tal-grad C, sakemm ma jiġux implimentati miżuri addizzjonali biex jiġi żgurat li ma jkunx hemm impatt negattiv fuq il-kwalità tal-prodott, fliema każ l-operazzjoni tal-mili għandha ssir – b'hala minimu – f'ambjent tal-grad D.
- VII.1.4. Sabiex jitnaqqas il-livell tal-livell mikrobiku u tal-partikoli qabel il-mili fil-kontenitur tal-prodott finali, l-ipproċessar tas-soluzzjoni bl-ingrossa għandu jinkludi, fejn possibbli, pass ta' filtrazzjoni b'filtru li jzomm il-mikroorganismi u għandu jiġi stabbilit hin massimu bejn il-preparazzjoni u l-mili.
- VII.1.5. Eżempji ta' operazzjonijiet li għandhom jitwettqu fil-grad varji huma mogħtija fit-Tabella 3.

Tabella 3

Eżempji ta' operazzjonijiet u gradi għal preparazzjoni sterilizzata terminalment u operazzjonijiet ta' pproċessar

Grad A	Il-mili tal-prodotti meta riskju mhux tas-soltu/gholi ta' kontaminazzjoni mikrobika, sakemm ma jkunx jista' jiġi ġġustifikat grad aktar baxx f'konformità mat-Taqsima VII.1.3.
Grad C	Preparazzjoni ta' soluzzjonijiet meta riskju mhux tas-soltu/gholi ta' kontaminazzjoni mikrobika, sakemm il-grad D ma jkunx jista' jiġi ġġustifikat f'konformità mat-Taqsima VII.1.1., it-tieni subparagrafu. Il-mili tal-prodotti (għajr meta jkun meħtieġ il-grad A), sakemm il-grad D ma jkunx jista' jiġi ġġustifikat f'konformità mat-Taqsima VII.1.3.
Grad D	Preparazzjoni ta' soluzzjonijiet u komponenti għall-mili sussegwenti.

VII.2. Preparazzjoni u pproċessar aseptiċi

- VII.2.1. Il-proċess aseptiku għandu jiġi ddokumentat b'hala parti mill-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni. B'mod speċifiku, ir-riskji assoċjati mal-proċess aseptiku, u kwalunkwe rekwiżit assoċjat, għandhom jiġu identifikati, ivalutati u għandhom jiġu identifikati kontrolli xierqa inklużi l-kriterji ta' aċċettazzjoni għal dawn il-kontrolli, ir-rekwiżiti għall-monitoraġġ u r-rieżami tal-effettività tagħhom. Il-metodi u l-proċeduri għall-kontroll ta' daww ir-riskji għandhom jiġu deskritti u implimentati b'mod ċar. Ir-riskji residwi aċċettati għandhom jiġu ddokumentati formalment.
- VII.2.2. Il-prekawżjonijiet biex tiġi minimizzata l-kontaminazzjoni mikrobika, mill-endotossini/pirogeni u partikolata fis-sit għandhom jiġu deskritti fl-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni u għandhom jiġu implimentati matul il-preparazzjoni tal-ambjent aseptiku, matul l-istadji kollha tal-ipproċessar (inklużi l-istadji qabel u wara l-isterilizzazzjoni tal-prodott bl-ingrossa), u sakemm il-prodott jiġi ssiġillat fil-kontenitur finali tiegħu. Il-preżenza ta' materjali li jistgħu jiġġeneraw partikoli u fibri għandha tiġi minimizzata fi kmamar nodfa.
- VII.2.3. Meta possibbli, l-użu ta' tagħmir bħal RABS, iżolaturi jew sistemi oħra għandu jintuża sabiex titnaqqas il-htieġa għal interventi kritiċi ⁽¹⁵⁾ fi grad A u biex jiġi minimizzata ir-riskju ta' kontaminazzjoni. Ir-robotika u l-awtomatizzazzjoni tal-proċessi jistgħu jiqiesu wkoll li jeliminaw interventi kritiċi diretti tal-bniedem (eż. mina tas-shana niexfa, tagħbija awtomatizzata tal-ljojofilizzatur, sterilizzazzjoni fis-sehh).
- VII.2.4. Eżempji ta' operazzjonijiet li għandhom jitwettqu fil-grad ambjentali varji huma mogħtija fit-Tabella 4.

⁽¹⁵⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness "intervent kritiku" tfisser intervent fiż-żona kritika.

Tabella 4

Eżempji ta' operazzjonijiet u gradi għal preparazzjoni asettika u operazzjonijiet ta' pproċessar

Grad A	— Assemblaġġ asettiku tat-tagħmir tal-mili. — Konnessjonijiet magħmula f'kundizzjonijiet asettiki (fejn jiġu esposti superfiċi sterilizzati ta' kuntatt tal-prodott) li jinsabu wara l-filtru finali tal-grad ta' sterilizzazzjoni. Dawn il-konnessjonijiet għandhom jiġu sterilizzati bil-fwar fil-post kull meta jkun possibbli. — Tahlit asettiku. — Riforniment ta' prodott sterili bl-ingrossa, kontenituri u sistemi tal-gheluq. — Tnehhija u tkessiġ ta' oġġetti mhux protetti (eż. mingħajr imballaġġ) mill-sterilizzaturi. — Waqfien u garr ta' komponenti tal-imballaġġ primarju sterili fil-linja tal-mili asettika waqt li ma jkunux imgeżwra. — Mili asettiku, issiġillar ta' kontenituri bħal ampulli, sistema tal-gheluq tal-kunjetti, trasferiment ta' kunjetti miftuħa jew parzjalment magħluqa. — Tagħbija ta' lijoofilizzatur.
Grad B	— Appoġġ fl-isfond għall-grad A (meta mhux f'izolatur). — Garr jew waqfien, filwaqt li jkun protett mill-ambjent tal-madwar, ta' tagħmir, komponenti u oġġetti ancillari għall-introduzzjoni fil-grad A.
Grad C	— Preparazzjoni ta' soluzzjonijiet li għandhom jiġu ffiltrati inkluż il-kampjunar u t-tqassim.
Grad D	— Tindif tat-tagħmir. — Immanigġjar tal-komponenti, tat-tagħmir u tal-aċċessorji wara t-tindif. — Assemblaġġ taħt il-fluss tal-arja ffiltrat HEPA ta' komponenti, tagħmir u aċċessorji mnaddfa qabel l-sterilizzazzjoni. — Assemblaġġ ta' sistemi magħluqa u sterilizzati b'użu uniku u li jużaw apparati ta' konnessjoni sterili intrinziċi ⁽¹⁾.

(¹) Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "apparat ta' konnessjoni sterili intrinziċi" tfisser apparat li jnaqqas ir-riskju ta' kontaminazzjoni matul il-proċess ta' konnessjoni; jista' jkun issiġillat b'mod mekkaniku jew bil-fużjoni.

VII.2.5. Għall-prodotti fejn il-formulazzjoni finali ma tistax tiġi ffiltrata, il-mizuri li ġejjin għandhom jitqiesu bħala xierqa:

- it-tagħmir kollu tal-kuntatt tal-prodott u tal-komponenti għandu jiġi sterilizzat qabel l-użu;
- il-materja prima jew is-sustanzi intermedji kollha għandhom jiġu sterilizzati u mizjuda b'mod asettiku;
- is-soluzzjonijiet bl-ingrossa jew is-sustanzi intermedji għandhom jiġu sterilizzati.

VII.2.6. It-tnehhija tat-tgeżwir, l-assemblaġġ u l-preparazzjoni ta' tagħmir, komponenti u oġġetti ancillari sterilizzati b'kuntatt dirett jew indirett tal-prodott għandhom jiġu ttrattati bħala proċess asettiku u mwettqa fil-grad A bi sfond tal-grad B. Il-konfigurazzjoni tal-linja tal-mili u l-mili tal-prodott għandhom jiġu ttrattati bħala proċess asettiku u jitwettqu fil-grad A bi sfond tal-grad B. Meta jintuża izolatur, l-isfond għandu jkun f'konformità mat-Taqsima III.3.3 ta' dan l-Anness.

VII.2.7. Il-preparazzjoni u l-mili ta' prodotti bħal ingwenti, kremi, sospensjonijiet u emulsjonijiet għandhom isiru fil-grad A bi sfond ta' grad B meta l-prodott u l-komponenti jkunu esposti għall-ambjent u l-prodott ma jiġix sussegwentement iffiltrat (permezz ta' filtru ta' grad ta' sterilizzazzjoni) jew jiġi sterilizzat terminalment. Meta jintuża izolatur jew RABS, l-isfond għandu jkun f'konformità mat-Taqsima III.3.3 ta' dan l-Anness.

VII.2.8. Il-konnessjonijiet asettici għandhom jitwettqu fil-grad A bi sfond ta' grad B sakemm sussegwentement ma jiġux sterilizzati fil-post jew jitwettqu b'apparati ta' konnessjoni sterili intrinseci li jimminimizzaw kwalunkwe kontaminazzjoni potenzjali mill-ambjent immedjat. L-apparati ta' konnessjoni sterili intrinseci għandhom ikunu mfassla biex itaffu r-riskju ta' kontaminazzjoni. Meta jintuża iżolatur, l-isfond għandu jkun f'konformità mat-Taqsima III.3.3 ta' dan l-Anness.

Il-konnessjonijiet asettici għandhom jiġu vvalutati b'mod xieraq u l-effettività tagħhom għandha tiġi vverifikata.

VII.2.9. Il-manipulazzjonijiet asettici (inklużi apparati ta' konnessjoni sterili mhux intrinseci) għandhom jiġu minimizzati permezz tal-użu ta' soluzzjonijiet tat-tfassil tal-inġinerija bħal tagħmir immuntat minn qabel u sterilizzat. Kull meta jkun fattibbli, il-pajpijiet u t-tagħmir ta' kuntatt tal-prodott għandhom jiġu mmuntati minn qabel u sterilizzati fil-post.

VII.2.10. Għandha tiġi stabbilita lista ta' interventi permessi u kwalifikati, kemm inerenti ⁽¹⁶⁾ kif ukoll korrettivi, li jistgħu jsejnhu matul il-produzzjoni. It-tip ta' interventi inerenti u korrettivi, u kif għandhom jitwettqu, għandhom l-ewwel jiġu evalwati f'konformità mal-prinċipji tal-gestjoni tar-riskji għall-kwalità u l-eżitu tas-simulazzjoni tal-proċess asettiku u jinżammu aġġornati.

L-interventi għandhom jifasslu bir-reqqa biex jiżguraw li r-riskju ta' kontaminazzjoni tal-ambjent, tal-proċess u tal-prodott jiġi minimizzat b'mod effettiv, inkluża l-kunsiderazzjoni ta' kwalunkwe impatt fuq il-flussi tal-arja u s-superfici ⁽¹⁷⁾ u l-prodotti kritici. Is-soluzzjonijiet tal-inġinerija għandhom jintużaw kull meta jkun possibbli biex tiġi minimizzata l-inkursjoni mill-operaturi matul l-intervent. Teknika asettika għandha tiġi osservata f'kull hin, inkluż l-użu ta' għodod sterili għall-manipulazzjonijiet.

Interventi mhux awtorizzati/mhux kwalifikati għandhom jitwettqu biss f'ċirkostanzi eċċezzjonali, b'kunsiderazzjoni xierqa tar-riskji assoċjati mal-intervent u mal-awtorizzazzjoni tal-unità tal-kwalità. Barra minn hekk, id-dettalji tal-intervent imwettaq għandhom jiġu rreġistrati, jiġu vvalutati bir-reqqa mid-dipartiment tal-kwalità u jitqiesu kif xieraq matul ir-rilaxx tal-lott.

VII.2.11. L-interventi u l-waqfiet għandhom jiġu rreġistrati fir-reġistru tal-lott. Kull waqfien fil-linja jew intervent għandu jkun dokumentat biżżejjed fir-rekords tal-lottijiet bil-hin assoċjat, id-durata tal-avveniment, u l-operaturi involuti.

VII.2.12. Id-durata ta' kull aspekk tal-preparazzjoni u l-ipproċessar asettiku għandu jiġi minimizzat kemm jista' jkun u għandhom jiġu stabbiliti hinijiet massimi vvalidati li jinkludu:

- il-hin taż-żamma bejn t-tindif, it-tnixxif u l-isterilizzazzjoni tat-tagħmir, tal-komponenti u tal-kontenituri;
- il-hin taż-żamma għat-tagħmir, għall-komponenti u għall-kontenituri sterilizzati qabel l-użu u matul il-mili/l-assemblaġġ;
- il-hin taż-żamma għal ambjent dekontaminat, bħar-RABS jew l-iżolatur qabel l-użu;
- il-hin bejn il-bidu tal-preparazzjoni ta' prodott u l-isterilizzazzjoni jew il-filtrazzjoni tiegħu permezz ta' filtru li jzomm il-mikroorganizmi (jekk applikabbli), sa tmiem il-proċess tal-mili asettiku. Għandu jiġi stabbilit hin massimu permissibbli għal kull prodott filwaqt li jitqiesu l-kompożizzjoni tiegħu u l-metodu tal-ħzin;
- il-hin taż-żamma għall-prodott sterilizzat qabel il-mili;
- il-hin tal-ipproċessar asettiku; u
- il-hin tal-mili.

⁽¹⁶⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "interventi inerenti" tfisser interventi li huma parti integrali mill-proċess asettiku u meħtieġa għall-konfigurazzjoni, għat-thaddim jew għall-monitoraġġ tar-rutina (eż. assemblaġġ asettiku, riforniment tal-kontenituri, kampjunar ambjentali) u li huma previsti fil-proċeduri operattivi/fl-istruzzjonijiet tax-xogħol standard rilevanti.

⁽¹⁷⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "superficie kritika" tfisser superfice li tista' tiġi f'kuntatt dirett ma' prodott jew il-kontenituri jew is-sistemi tal-gheluq tiegħu jew inkella taffettwa direttament l-isterilità/in-nuqqas ta' kontaminazzjoni tiegħu.

VII.2.13. L-operazzjonijiet asettiki (inkluża s-simulazzjoni tal-proċess asettiku) għandhom jiġu mmonitorjati fuq bażi regolari minn persunal b'għarfien espert speċifiku fl-ipproċessar asettiku biex tiġi vverifikata l-prestazzjoni korretta tal-operazzjonijiet, inkluża l-imġiba tal-operatur fil-kamra nadifa, u biex jiġu indirizzati prassi mhux xierqa, jekk jiġu identifikati.

VII.3. **Attivitajiet ta' tlestija**

VII.3.1. Il-kontenituri tal-imballaġġ primarji miftuha għandhom jinżammu fil-kundizzjonijiet tal-grad A bl-isfond xieraq għat-teknoloġija kif deskritta fit-Taqsima III.3.3. Għall-kunjetti li huma siringi parzjalment magħluqa jew mimlija minn qabel, japplikaw ukoll il-kunsiderazzjonijiet addizzjonali kif stabbiliti fit-Taqsima VII.7.6.

VII.3.2. Il-kontenituri finali għandhom jingħalqu b'metodi vvalidati kif xieraq.

VII.3.3. Meta l-kontenituri finali jingħalqu permezz tal-fużjoni, eż. Infih-Mili-Sigillar, Iffurmar-Mili-Sigillar, boroż parenterali żgħar u ta' volum kbir, ampulli tal-ħġieġ jew tal-plastik, il-parametri kritiċi u l-varjabbli li jaffettwaw l-integrità tas-sigill għandhom jiġu ssettjati u kkontrollati u mmonitorjati b'mod effettiv matul l-operazzjonijiet.

Ampulli tal-ħġieġ, unitajiet tal-Infih-Mili-Sigillar u kontenituri ta' volum żgħir (≤ 100 ml) magħluqa bil-fużjoni għandhom ikunu soġġetti għal ittestjar tal-integrità ta' 100 % bl-użu ta' metodi vvalidati. Għal kontenituri ta' volum kbir (> 100 ml) magħluqa bil-fużjoni, kampjunar imnaqqas jista' jkun aċċettabbli meta xjentifikament ġustifikat u bbażat fuq data li turi l-konsistenza tal-proċess eżistenti u livell għoli ta' kontroll tal-proċess. L-ispezzjoni viżwali mhijiex metodu tal-ittestjar tal-integrità aċċettabbli.

VII.3.4. Kampjuni ta' prodotti li jużaw sistemi oħra għajr il-fużjoni għandhom jittiehdu u jiġu kkontrollati għall-integrità bl-użu ta' metodi vvalidati. Il-frekwenza tal-ittestjar għandha tkun ibbażata fuq l-għarfien u l-esperjenza tal-kontenitur u tas-sistemi tal-gheluq li jkunu qed jintużaw. Il-pjan ta' kampjunar għandu jkun xjentifikament ġustifikat u jkun ibbażat fuq informazzjoni bhall-ġestjoni tal-fornitur, l-ispeċifikazzjonijiet tal-komponent tal-imballaġġ u l-għarfien tal-proċess.

VII.3.5. Il-kontenituri ssigillati taht vakwu għandhom jiġu ttestjati għall-manutenzjoni tal-vakwu wara perjodu xieraq predeterminat qabel iċ-ċertifikazzjoni/ir-rilaxx u matul il-hajja fuq l-ixkaffa.

VII.3.6. Il-validazzjoni tal-integrità tas-sistemi tal-gheluq tal-kontenitur għandha tqis kwalunkwe rekwiżit tat-trasport jew tat-trasport bil-baħar li jista' jkollu impatt negattiv fuq l-integrità tal-kontenitur (eż. permezz ta' dekompressjoni jew temperaturi estremi).

VII.3.7. Meta t-tagħmir użat biex jiġu kkrimpjati t-tappijiet tal-kunjetti jista' jiġġenera kwantitajiet kbar ta' partikoli mhux vijabbli, għandhom jittiehdu miżuri biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni tal-partikoli, bhall-lokalizzazzjoni tat-tagħmir fi stazzjon fizikament separat mghammar b'estraxxjoni adegwata tal-arja.

VII.3.8. L-gheluq tat-tappijiet tal-kunjetti ta' prodotti mimlija b'mod asettiku jista' jsir bhala proċess asettiku bl-użu ta' tappijiet sterilizzati jew bhala proċess nadif barra miż-zona tal-ipproċessar asettiku. Meta jiġi adottat dan l-approċċ tal-aħħar, il-kunjetti għandhom jiġu protetti bil-kundizzjonijiet tal-grad A sal-punt li jhallu ż-zona tal-ipproċessar asettiku, u wara dan il-kunjetti magħluqa għandhom jiġu protetti bi provvista tal-arja ⁽¹⁸⁾ ta' grad A sakemm it-tapp ikun ġie kkrimpjat. L-ambjent fl-isfond ta' appoġġ tal-provvista tal-arja tal-grad A għandu jissodisfa mill-inqas ir-rekwiżiti tal-grad D.

Meta l-gheluq tat-tappijiet ikun proċess manwali, dan għandu jsir f'kundizzjonijiet tal-grad A jew f'izolatur imfassal kif xieraq jew fil-grad A bi sfond tal-grad B.

⁽¹⁸⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "provvista tal-arja ta' grad A" tfisser arja li tkun għaddiet minn filtru kwalifikat bhala kapaċi li jipproduċi arja ta' kwalità ta' partikoli totali ta' grad A, iżda fejn ma jkun hemm l-ebda rekwiżit li jitwettaq monitoraġġ totali kontinwu tal-partikoli jew li jintlahqu limiti ta' monitoraġġ vijabbli tal-grad A.

VII.3.9. Meta l-gheluq tat-tappijiet ta' prodott mimli b'mod asettiku jitwettaq bhala proċess nadif bi protezzjoni tal-provvista tal-arja ta' grad A, il-kunjetti b'tappijiet neqsin jew spostati għandhom jiġu rrifjutati qabel ma jingħalqu t-tappijiet. Għandhom ikunu fis-sehħ metodi awtomatizzati kkwalifikati kif xieraq għad-detezzjoni tal-gholi tat-tapp.

VII.3.10. Meta jkun meħtieġ intervent tal-bniedem fl-istazzjon tal-gheluq tat-tappijiet, għandhom jintużaw miżuri teknoloġiċi u organizzattivi xierqa biex jiġi evitat kuntatt dirett mal-kunjetti u biex tiġi minimizzata l-kontaminazzjoni. Ir-RABS u l-iżolaturi jistgħu jkun ta' benefiċċju fl-iżgurar tal-kundizzjonijiet meħtieġa.

VII.3.11. Il-kontenituri mimlija kollha ta' prodotti parenterali għandhom jiġu spezzjonati individwalment għal kontaminazzjoni estranja jew difetti oħra. Klassifikazzjoni tad-difetti inkluża l-kritikalità tagħha għandha tiġi stabbilita matul il-kwalifika u bbażata fuq ir-riskju u l-għarfien storiku. Il-fatturi li għandhom jitqiesu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, l-impatt potenzjali tad-difett fuq l-annimal ittrattat u r-rotta ta' amministrazzjoni. Librerija ta' difetti li tiġbor it-tipi kollha magħrufa ta' difetti għandha tiġi stabbilita u użata għat-taħriġ tal-persunal tal-produzzjoni u tal-assigurazzjoni tal-kwalità.

Id-difetti kritiċi għandhom jiġu identifikati minn qabel u mhux matul il-kampjunar u l-ispezzjoni sussegwenti tal-kontenituri aċċettabbli. Kwalunkwe difett kritiku identifikat sussegwentement għandu jiskatta investigazzjoni peress li jindika falliment possibbli tal-proċess ta' spezzjoni oriġinali.

Għandhom jiġu investigati lottijiet b'livelli mhux tas-soltu ta' difetti, meta mqabbla mal-ghadd ta' difetti ta' rutina għall-proċess (abbażi ta' data ta' rutina u ta' xejra).

VII.3.12. Meta l-ispezzjonijiet isiru manwalment, għandhom jiġu żgurati kundizzjonijiet xierqa u kkontrollati ta' illuminazzjoni u sfond. Ir-rati ta' spezzjoni għandhom ikunu kkontrollati u kkwalifikati kif xieraq. L-operaturi li jwettqu l-ispezzjoni għandhom jgħaddu minn kwalifika ta' spezzjoni viżwali (waqt li jkun qed jilbsu lentijiet korrettivi, jekk dawn normalment jintlibsu) mill-inqas darba fis-sena. Il-kwalifika għandha ssir bl-użu ta' kampjuni xierqa mis-settijiet tal-librerija tad-difetti tal-manifattur u billi jitqiesu l-aġar xenarji possibbli (eż. il-hin tal-ispezzjoni, il-velocità tal-linja meta l-prodott jiġi ttrasferit lill-operatur permezz ta' sistema ta' trasportatur, id-daqs tal-kontenitur jew l-għeja) u għandha tinkludi wkoll verifiki tal-vista. Il-kundizzjonijiet tax-xogħol għandhom ikunu adegwati biex inaqqsu l-elementi tad-distrazzjoni u, sabiex tiġi minimizzata l-għeja tal-operatur, għandhom jittiehdu pawzi frekwenti ta' durata xierqa.

VII.3.13. Meta jintużaw metodi awtomatizzati ta' spezzjoni, il-proċess għandu jiġi vvalidat biex jinstabu difetti magħrufa (li jista' jkollhom impatt fuq il-kwalità jew is-sikurezza tal-prodott). Il-prestazzjoni tal-metodi awtomatizzati għandha tkun ugħali għal, jew ahjar minn, metodi ta' spezzjoni manwali. Il-prestazzjoni tat-tagħmir għandha tiġi sfidata bl-użu ta' difetti rappreżentattivi qabel il-bidu u f'intervalli regolari matul il-lott kollu.

VII.3.14. Ir-riżultati tal-ispezzjoni għandhom jiġu rreġistrati u t-tipi ta' difetti u n-numri għandhom jiġu terminati. Il-livelli ta' rifjut għad-diversi tipi ta' difetti għandhom ukoll jiġu tterminati abbażi ta' prinċipji statistiċi. Meta jiġu osservati xejriet negattivi, għandu jiġi vvalidat l-impatt fuq il-lottijiet fis-suq.

VII.4. **Sterilizzazzjoni**

VII.4.1. *Rekwiżiti ġenerali*

VII.4.1.1. Meta possibbli, il-prodotti lesti għandhom jiġu sterilizzati terminalment, bl-użu ta' proċess ta' sterilizzazzjoni vvalidat u kkontrollat, peress li dan jipprovdi assigurazzjoni akbar ta' sterilità minn proċess ta' filtrazzjoni sterili vvalidat u kkontrollat u/jew ipproċessar asettiku. Meta ma jkunx possibbli li prodott jgħaddi minn sterilizzazzjoni terminali, għandha tingħata konsiderazzjoni għall-użu ta' trattament termiku terminali ta' pproċessar postasettiku⁽¹⁹⁾, flimkien ma' proċess asettiku biex tingħata assigurazzjoni ta' sterilità mtejba.

⁽¹⁹⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "trattament tas-shana terminali tal-ipproċessar postasettiku" tfisser proċess terminali tas-shana niedja użat wara l-ipproċessar asettiku li jkun intwera li jipprovdi livell ta' assigurazzjoni tal-sterilità $\leq 10^{-6}$ iżda meta r-rekwiżiti tal-sterilizzazzjoni bil-fwar (pereżempju, minimu ta' $F_0 \geq 8$ min) ma jiġux issodisfati. Dan jista' jkun ta' benefiċċju wkoll fil-qerda ta' viruses li ma jistgħux jitnehhew permezz ta' filtrazzjoni.

- VII.4.1.2. L-għażla, it-tfassil u l-post tat-tagħmir u ċ-ċiklu/il-programm użati għall-isterilizzazzjoni għandhom ikunu bbażati fuq prinċipji u data xjentifiċi li juru r-ripetibbiltà u l-affidabbiltà tal-proċess ta' sterilizzazzjoni. Il-parametri kollha għandhom jiġu definiti u l-parametri kritiċi għandhom jiġu kkontrollati, immonitorjati u rreġistrati.
- VII.4.1.3. Il-proċessi kollha ta' sterilizzazzjoni għandhom jiġu vvalidati. L-istudji ta' validazzjoni għandhom iqisu l-kompożizzjoni tal-prodott, il-kundizzjonijiet tal-ħżin u ż-żmien massimu bejn il-bidu tal-preparazzjoni ta' prodott jew materjal li għandu jiġi sterilizzat u l-isterilizzazzjoni tiegħu. Qabel ma jiġi implimentat kwalunkwe proċess ta' sterilizzazzjoni, l-adegwatezza tiegħu għall-prodott u t-tagħmir, u l-effikaċja tiegħu fil-kisba konsistenti tal-kundizzjonijiet ta' sterilizzazzjoni mixtieqa fil-partijiet kollha ta' kull tip ta' tagħbija li għandha tiġi pproċessata għandhom jiġu vvalidati permezz ta' kejl fiżiku u, meta xieraq, permezz ta' indikaturi bijoloġiċi ⁽²⁰⁾. Għal sterilizzazzjoni effettiva, il-proċess għandu jkun imfassal biex jiżgura li l-prodott kollu, kif ukoll is-superfiċi tat-tagħmir u l-komponenti jkunu soġġetti għat-trattament meħtieġ.
- VII.4.1.4. Għandha tingħata attenzjoni partikolari meta l-metodu ta' sterilizzazzjoni tal-prodott adottat ma jkunx deskritt fl-edizzjoni attwali tal-Farmakopea, jew meta jintuża għal prodott li ma jkunx soluzzjoni milwiema sempliċi. Meta possibbli, l-isterilizzazzjoni bis-shana għandha tkun il-metodu tal-għażla.
- VII.4.1.5. Għandhom jiġu stabbiliti mudelli ta' tagħbija vvalidati għall-proċessi kollha ta' sterilizzazzjoni u l-mudelli tat-tagħbija għandhom ikunu soġġetti għal validazzjoni mill-ġdid perjodika. It-tagħbijiet massimi u minimi għandhom jiġu indirizzati wkoll bhala parti mill-istrategija ta' validazzjoni tat-tagħbija globali.
- VII.4.1.6. Il-validità tal-proċess ta' sterilizzazzjoni għandha tiġi rieżaminata f'intervalli skedati abbażi tar-riskju. Iċ-ċikli ta' sterilizzazzjoni bis-shana għandhom jiġu vvalidati mill-ġdid mill-inqas darba fis-sena għal mudelli ta' tagħbija li jitqiesu bhala l-aħgar każ. Xejriet ohra tat-tagħbija għandhom jiġu vvalidati bi frekwenza xierqa li għandha tiġi ġġustifikata bhala parti mill-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni.
- VII.4.1.7. Il-parametri operattivi ta' rutina għandhom jiġu stabbiliti u osservati għall-proċessi kollha ta' sterilizzazzjoni, eż. il-parametri fiżiċi u l-mudelli tat-tagħbija.
- VII.4.1.8. Għandhom jiġu stabbiliti mekkaniżmi għad-detezzjoni ta' ċiklu ta' sterilizzazzjoni li ma jikkonformax mal-parametri vvalidati. Għandha tiġi investigata kwalunkwe sterilizzazzjoni li ma rnexxietx jew kwalunkwe sterilizzazzjoni li ddevjat mill-proċess invalidat (eż. għandhom fażijiet itwal jew iqsar bħaċ-ċikli tat-tishin).
- VII.4.1.9. Indikaturi bijoloġiċi xierqa mqieghda f'postijiet xierqa għandhom jitqiesu bhala metodu addizzjonali biex jappoġġaw il-validazzjoni tal-proċess ta' sterilizzazzjoni. L-indikaturi bijoloġiċi għandhom jinħażnu u jintużaw skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur. Meta jintużaw indikaturi bijoloġiċi biex jappoġġaw il-validazzjoni u/jew biex jimmonitorjaw proċess ta' sterilizzazzjoni (eż. bl-ossidu tal-etilen), għandhom jiġu ttestjati kontrolli pożittivi għal kull ċiklu ta' sterilizzazzjoni. Barra minn hekk, jekk jintużaw indikaturi bijoloġiċi, għandhom jittiehdu prekawzjonijiet stretti biex jiġi evitat it-trasferiment tal-kontaminazzjoni mikrobika għall-manifattura jew proċessi ohra ta' ttestjar. Ir-riżultati tal-indikaturi bijoloġiċi fiżolament ma jistgħux jintużaw biex jegħlbu parametri kritiċi ohra u elementi tat-tfassil tal-proċess.
- VII.4.1.10. L-affidabbiltà tal-indikaturi bijoloġiċi hija importanti. Għalhekk, il-fornituri għandhom ikunu kkwalifikati u l-kundizzjonijiet tat-trasport u tal-ħżin għandhom jiġu kkontrollati biex jiġi żgurat li l-kwalità tagħhom ma tiġix kompromessa. Qabel l-użu ta' oġġetti fi gruppi/lott ġdid ta' indikaturi bijoloġiċi, il-popolazzjoni, il-purità u l-identità tal-organizmu indikatur tal-lott/lott għandhom jiġu vverifikati. Għal parametri kritiċi ohra, eż. valur D ⁽²¹⁾, valur Z ⁽²²⁾, normalment jista' jintuża ċ-ċertifikat tal-lott ipprovdut mill-fornitur kwalifikat.

⁽²⁰⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "indikaturi bijoloġiċi" tfisser popolazzjoni ta' mikroorganizmi mlaqqma fuq medium xieraq (eż. soluzzjoni, kontenitur jew sistema tal-gheluq) u mqieghda fi sterilizzatur jew f'postijiet ta' tagħbija jew kamra biex tiġi ddeterminata l-effikaċja taċ-ċiklu tal-isterilizzazzjoni jew tad-diżinfekzjoni ta' proċess fiżiku jew kimiku. Il-mikroorganizmu ta' sfida għandu jintgħażel u jiġi vvalidat abbażi tar-reżistenza tiegħu għall-proċess partikolari. Il-valur D tal-lott li jkun diehel, l-għadd mikrobijoloġiku u l-purità jiddefinixxu l-kwalità tal-indikatur bijoloġiku.

⁽²¹⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "valur D" tfisser il-valur ta' parametru ta' sterilizzazzjoni (durata jew doża assorbita) meħtieġ biex jitnaqqas l-għadd ta' organizmi vijabbli għal 10 fil-mija tan-numru oriġinali.

⁽²²⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "valur Z" tfisser id-differenza fit-temperatura li twassal għal bidla ta' 10 darbiet fil-valur D tal-indikaturi bijoloġiċi.

VII.4.1.11. Il-prodotti, it-tagħmir u l-komponenti li ma kinux soġġetti għall-proċess ta' sterilizzazzjoni għandhom jingharfu b'mod ċar minn dawk li għandhom mezzi xierqa. Tagħmir bħal qfief jew trejs użati biex iġorru prodotti, oġġetti ohra ta' tagħmir u/jew komponenti għandhom ikunu ttikkettati b'mod ċar (jew traċċati elettronikament) bl-isem tal-prodott u n-numru tal-lott u indikazzjoni ta' jekk giex sterilizzat jew le. Indikaturi bħal tejp tal-awtoklava jew indikaturi tal-irradjazzjoni jistgħu jintużaw, meta xieraq, biex jindikaw jekk lott (jew materjal sublott, komponent, tagħmir) għaddiex minn proċess ta' sterilizzazzjoni jew le. Ta' min jinnota li dawn l-indikaturi juru biss li l-proċess ta' sterilizzazzjoni seħh iżda mhumiex indikattivi tal-isterilità tal-prodott jew tal-kisba tal-livell meħtieġ ta' assigurazzjoni tal-isterilità.

VII.4.1.12. Ir-rekords tal-isterilizzazzjoni għandhom ikunu disponibbli għal kull sessjoni ta' sterilizzazzjoni. Kull ċiklu għandu jkollu identifikatur uniku. Dawn ir-rekords għandhom jiġu rieżaminati u meqjusa bħala parti mill-proċedura ta' ċertifikazzjoni/rilaxx tal-lott.

VII.4.1.13. Meta meħtieġ, il-materjali, it-tagħmir u l-komponenti għandhom jiġu sterilizzati b'metodi vvalidati xierqa għall-materjal speċifiku. Għandha tiġi pprovduta protezzjoni xierqa wara l-isterilizzazzjoni sabiex tiġi evitata l-kontaminazzjoni mill-ġdid.

Jekk l-oġġetti sterilizzati ma jintużawx immedjatement wara l-isterilizzazzjoni, dawn għandhom jinhażnu bl-użu ta' imballaġġ issigillat kif xieraq u għandu jiġi stabbilit hin massimu taż-żamma. Meta jkun iġġustifikat, il-komponenti li jkunu ġew imballati b'diversi saffi sterili tal-imballaġġ ma għandhomx għalfejn jinhażnu f'kamra nadifa jekk l-integrità u l-konfigurazzjoni tal-pakkett sterili jippermettu li l-oġġetti jiġu diżinfettati faċilment matul it-trasferiment mill-operaturi fil-grad A (eż. bl-użu ta' hafna kisi sterili li jista' jitneħħa f'kull trasferiment minn grad aktar baxx għal grad oghla). Meta l-protezzjoni tinkiseb permezz tal-konteniment f'imballaġġ issigillat, dak il-proċess tal-imballaġġ għandu jsir qabel l-isterilizzazzjoni.

VII.4.1.14. It-trasferiment fil-grad A ta' materjali, tagħmir, komponenti u oġġetti aċċillari sterilizzati f'imballaġġ issigillat għandu jsir bl-użu ta' metodi vvalidati xierqa (pereżempju, airlocks jew bokkaporti passaġġ) bid-diżinfekzjoni ta' barra tal-imballaġġ issigillat. L-użu ta' teknoloġija ta' port ta' trasferiment rapidu⁽²³⁾ jista' jitqies ukoll. Il-metodi użati għandhom jintwerew biex jikkontrollaw b'mod effettiv ir-riskju potenzjali ta' kontaminazzjoni taż-żoni tal-grad A u tal-grad B u, bl-istess mod, il-proċedura ta' diżinfekzjoni għandha tintwera li hija effettiva fit-tnaqqis ta' kwalunkwe kontaminazzjoni fuq l-imballaġġ għal livelli aċċettabbli għad-dhul tal-oġġett fiż-żoni tal-grad B u tal-grad A.

VII.4.1.15. Meta l-materjali, it-tagħmir, il-komponenti u l-oġġetti aċċillari jiġu sterilizzati f'imballaġġ issigillat jew f'kontenituri ssigillati, l-imballaġġ għandu jiġi kkwalifikat biex jimminimizza r-riskju ta' kontaminazzjoni partikolata, mikrobika, mill-endotossini/piroġeni jew kimika, u għall-kompatibbiltà mal-metodu ta' sterilizzazzjoni magħżul. Il-proċess tal-issigillat tal-imballaġġ għandu jiġi vvalidat. Il-validazzjoni għandha tqis l-integrità tas-sistema ta' protezzjoni sterili, il-hin massimu taż-żamma qabel l-isterilizzazzjoni u l-hajja massima fuq l-ixkaffa assenjata lill-oġġetti sterilizzati. L-integrità tas-sistema ta' protezzjoni sterili għal kull wieħed mill-elementi sterilizzati għandha tiġi kkontrollata qabel l-użu.

VII.4.1.16. Għal materjali, tagħmir, komponenti u oġġetti aċċillari li mhumiex parti ta' kuntatt dirett jew indirett tal-prodott u li huma meħtieġa għall-ipproċessar asettiku iżda li ma jistgħux jiġu sterilizzati, għandu jiġi stabbilit proċess effettiv u vvalidat ta' diżinfekzjoni u trasferiment. Dawn l-oġġetti, ladarba jiġu diżinfettati, għandhom jiġu protetti biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni mill-ġdid. Dawn l-oġġetti, kif ukoll oġġetti ohra li huma rotot potenzjali ta' kontaminazzjoni, għandhom jiġu inklużi fil-programm ta' monitoraġġ ambjentali.

VII.4.2. Sterilizzazzjoni bis-shana

VII.4.2.1. Kull ċiklu ta' sterilizzazzjoni bis-shana għandu jiġi rreġistrat jew elettronikament jew permezz ta' kopja stampata, bl-użu ta' tagħmir b'akuratezza u preċiżjoni xierqa. Is-sistema użata għandu jkollha salvagwardji u/jew ridondanza fl-istrumentazzjoni ta' kontroll u monitoraġġ tagħha biex tidentifika ċiklu li ma jikkonformax mar-rekwiżiti tal-parametri taċ-ċiklu vvalidati u biex twaqqaf jew tfalli tali ċiklu (eż. bl-użu ta' sondi duplex/doppji konnessi ma' sistemi indipendenti ta' kontroll u monitoraġġ).

⁽²³⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "sistema/port ta' trasferiment rapidu" tfisser sistema użata għat-trasferiment ta' oġġetti f'RABS jew iżolaturi li timminimizza r-riskju għaž-żona kritika. Eżempju ta' dan ikun kontenitur ta' trasferiment rapidu b'port alfa/beta.

- VII.4.2.2. Il-pożizzjoni tas-sondi tat-temperatura użati għall-kontroll u/jew għar-reġistrazzjoni għandha tiġi ddeterminata matul il-validazzjoni wara li jitqies it-tfassil tas-sistema u bil-hsieb li jiġu rreġistrati u rrappreżentati b'mod korrett il-kundizzjonijiet taċ-ċiklu ta' rutina. L-istudji ta' validazzjoni għandhom juru l-adegwatezza tal-postijiet tas-sonda ta' kontroll u ta' reġistrazzjoni tas-sistema, u għandhom jinkludu l-verifika tal-funzjoni u l-post ta' dawn is-sondi bl-użu ta' sonda ta' monitoraġġ indipendenti li tinsab fl-istess pożizzjoni matul il-validazzjoni.
- VII.4.2.3. It-tagħbija kollha għandha tilhaq it-temperatura meħtieġa qabel ma jibda l-kejl tal-perjodu ta' hin ta' sterilizzazzjoni. Għaċ-ċikli ta' sterilizzazzjoni kkontrollati bl-użu ta' sonda ta' referenza fit-tagħbija, għandha tingħata kunsiderazzjoni speċifika biex jiġi żgurat li t-temperatura tas-sonda tat-tagħbija tiġi kkontrollata f'medda ta' temperatura definita qabel il-bidu taċ-ċiklu.
- VII.4.2.4. Wara t-tlestija tal-fażi ta' temperatura għolja ta' ċiklu ta' sterilizzazzjoni tas-shana, għandhom jittiehdu prekawzjonijiet kontra l-kontaminazzjoni ta' tagħbija sterilizzata waqt it-tkessih. Kwalunkwe likwidu jew gass tat-tkessih li jiġi f'kuntatt mal-prodott jew mal-materjal sterilizzat għandu jiġi sterilizzat. Rekwiżiti addizzjonali applikabbli meta r-rilaxx parametru jkun gie awtorizzat huma stabbiliti fl-Anness IX.
- VII.4.3. *Sterilizzazzjoni bis-shana niedja*
- VII.4.3.1. L-isterilizzazzjoni tas-shana niedja tista' tinkiseb bl-użu ta' fwar (kuntatt dirett jew indirett) jew ma' sistemi oħra bħal sistemi tal-ilma superimsaħna (ċikli kaskata jew ta' immersjoni) li jistgħu jintużaw għal kontenituri li jistgħu ssirihom hsara minn tfassil ieħor ta' ċikli (eż. kontenituri tal-Infih-Mili-Sigillar, boroż tal-plastik).
- VII.4.3.2. L-oġġetti li għandhom jiġu sterilizzati, għajr il-prodotti f'kontenituri ssiġillati, għandhom ikunu xotti u ppakkjati f'sistema protettiva li tippermetti t-tneħħija tal-arja u l-penetrazzjoni tal-fwar u tipprevjeni l-kontaminazzjoni mill-gdid wara l-isterilizzazzjoni. L-oġġetti kollha mgħobbija għandhom jitnixxfu malli jitneħħew mill-isterilizzatur. In-nixfa tat-tagħbija għandha tiġi kkonfermata permezz ta' spezzjoni viżwali bħala parti mill-aċċettazzjoni tal-proċess ta' sterilizzazzjoni.
- VII.4.3.3. Għaċ-ċikli porużi (oġġetti iebsa), għandhom jintużaw il-hin, it-temperatura u l-pressjoni għall-monitoraġġ tal-proċess u għandhom jiġu rreġistrati. Kull oġġett sterilizzat għandu jiġi spezzjonat għall-hsara, l-integrità tal-materjal tal-imballaġġ u l-indewwa malli jitneħħa mill-awtoklava. Kwalunkwe oġġett li jinstab li ma jkunx adattat għall-iskop tiegħu għandu jitneħħa miż-zona tal-manifattura u għandha ssir investigazzjoni.
- VII.4.3.4. Għall-awtoklavi li kapaċi jwettqu ċikli ta' sterilizzazzjoni prevakwu, it-temperatura għandha tiġi rreġistrata fil-kamra ta' spezzjoni matul il-perjodu ta' sterilizzazzjoni. Is-sondi tat-tagħbija jistgħu jintużaw ukoll meta xieraq, iżda s-sistema ta' kontroll għandha tibqa' relatata mal-validazzjoni tat-tagħbija. Għas-sistemi ta' fwar fil-post, it-temperatura għandha tiġi rreġistrata f'postijiet xierqa ta' skular tal-kondensat matul il-perjodu ta' sterilizzazzjoni. Il-validazzjoni taċ-ċikli porużi għandha tinkludi kalkolu tal-hin tal-ekwilibrizzjoni, ⁽²⁴⁾ il-hin tal-esponiment, il-korrelazzjoni tal-pressjoni u tat-temperatura u l-firxa minima/massima tat-temperatura matul l-esponiment. Il-validazzjoni taċ-ċikli tal-fluwidu għandha tinkludi t-temperatura, il-hin u/jew il-valur F_0 ⁽²⁵⁾. Il-parametri kritiċi tal-ipproċessar għandhom ikunu soġġetti għal limiti definiti (inklużi tolleranzi xierqa) u jiġu kkonfermati bħala parti mill-validazzjoni tal-isterilizzazzjoni u tal-kriterji ta' aċċettazzjoni taċ-ċiklu ta' rutina.
- VII.4.3.5. It-testijiet tat-tnixxija fuq l-isterilizzatur għandhom jitwettqu perijodikament (normalment kull ġimgħa) meta fażi tal-vakwu tkun parti miċ-ċiklu, u meta s-sistema tiġi titregġa' lura – wara l-isterilizzazzjoni – għal pressjoni aktar baxxa mill-ambjent madwar l-isterilizzatur.

⁽²⁴⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "hin ta' ekwilibrizzjoni" tfisser il-hin li jgħaddi bejn il-kisba tat-temperatura ta' sterilizzazzjoni fil-punt ta' kejl ta' referenza u l-kisba tat-temperatura ta' sterilizzazzjoni fil-punti kollha fit-tagħbija.

⁽²⁵⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "valur F_0 " tfisser il-leltalità espressa f'termini tal-hin ekwivalenti f'minuti fit-temperatura ta' referenza mogħtija mill-proċess għat-tagħbija ta' sterilizzazzjoni, b'referenza għall-mikroorganizmi li għandhom il-valur z teoretiku rilevanti.

- VII.4.3.6. Meta l-proċess ta' sterilizzazzjoni jinkludi t-tbattil totali tal-arja (eż. tagħbijiet porużi tal-awtoklavi, kmamar tal-ljofilizzatur), għandu jkun hemm assigurazzjoni adegwata tat-tnehhija tal-arja qabel l-sterilizzazzjoni u matulha. Għall-awtoklavi, dan għandu jinkludi ċiklu tat-test għat-tnehhija tal-arja (normalment imwettaq kuljum) jew l-użu ta' sistema tad-detettur tal-arja. It-tagħbijiet li għandhom jiġu sterilizzati għandhom ikunu mfassla b'tali mod li jappoġġaw it-tnehhija effettiva tal-arja u jkunu tat-tip li jiskulaw liberament biex jipprevjenu l-akkumulazzjoni ta' kondensat.
- VII.4.3.7. Id-distorsjoni u l-hsara ta' kontenituri mhux rigidi li jiġu sterilizzati terminalment, bħal kontenituri prodotti minn teknoloġiji ta' Infih-Mili-Sigillari jew ta' Iffurmar-Mili-Sigillari, għandhom jiġu evitati permezz ta' tfassil u kontroll xierqa taċ-ċiklu (pereżempju l-istabbiliment ta' pressjoni korretta, rati ta' tishin u tkessih u mudelli ta' tagħbija).
- VII.4.3.8. Meta jintużaw sistemi ta' fwar fil-post għall-sterilizzazzjoni (eż. għal pajpijiet fissi, reċipjenti u kmamar tal-ljofilizzatur), is-sistema għandha tkun imfassla u vvalidata kif xieraq biex tiżgura li l-partijiet kollha tas-sistema jkunu soġġetti għat-trattament meħtieġ. Is-sistema għandha tiġi mmonitorjata għat-temperatura, għall-pressjoni u għall-hin f'postijiet xierqa matul l-użu ta' rutina sabiex jiġi żgurat li ż-żoni kollha jiġu sterilizzati b'mod effettiv u riproducibbli. Dawn il-postijiet għandhom jintwerew li huma rappreżentattivi tal-postijiet l-aktar baxxi għas-shana, u korrelatati magħhom, matul il-validazzjoni inizjali u ta' rutina. Ladarba sistema tkun giet sterilizzata bil-fwar fil-post, din għandha tibqa' integrali u, meta meħtieġ mill-operazzjonijiet rilevanti, tinzamm taħt pressjoni pożittiva jew inkella tkun mġhamra b'filtru tal-arja sterilizzanti qabel l-użu.
- VII.4.3.9. F'ċikli tat-tagħbija tal-fluwidi meta l-ilma superimsaħhan jintuża bħala l-medium għat-trasferiment tas-shana, l-ilma msahaħhan għandu jilhaq b'mod konsistenti l-punti ta' kuntatt kollha meħtieġa. L-istudji ta' kwalifika inizjali għandhom jinkludu l-immappjar tat-temperatura tat-tagħbija kollha. Għandu jkun hemm verifika ta' rutina fuq it-tagħmir biex jiġi żgurat li ż-żennuni (meta jiġi introdott l-ilma) ma jiġux imblukkati u d-drejn jibqgħu hielsa mir-radam.
- VII.4.3.10. Il-validazzjoni tal-sterilizzazzjoni tat-tagħbijiet tal-fluwidi f'awtoklava tal-ilma superimsaħhan għandha tinkludi mmappjar tat-temperatura tal-istudji kollha dwar il-penetrazzjoni u r-riproducibbiltà tat-tagħbija u tas-shana. Il-partijiet kollha tat-tagħbija għandhom jissahhnu b'mod uniformi u jiksbu t-temperatura mixtieqa għall-hin speċifikat. Is-sondi ta' monitoraġġ tat-temperatura ta' rutina għandhom ikunu korrelatati mal-pożizzjonijiet tal-aġar każijiet possibbli identifikati matul il-proċess ta' kwalifika.
- VII.4.4. *Sterilizzazzjoni bis-shana xotta*
- VII.4.4.1. L-sterilizzazzjoni bis-shana xotta tuża temperaturi għoljin ta' arja jew gass biex tisterilizza prodott jew oġġett. L-sterilizzazzjoni hija partikolarment ta' użu partikolari għat-tnehhija termali ta' kontaminanti termalment robusti li diffiċli biex jiġu eliminati bħall-endotossini/piroġeni. Il-kombinazzjoni ta' hin u temperatura li għaliha l-prodott, il-komponenti jew it-tagħmir huma esposti għandha tipproduċi livell adegwat u riproducibbli ta' letalità u/jew inattivazzjoni/tnehhija tal-endotossini/piroġeni meta jithaddmu b'mod regolari fil-limiti stabbiliti. Il-proċess jista' jithaddem f'forn jew fi proċess kontinwu ta' mina, eż. għall-sterilizzazzjoni u għad-depiroġenazzjoni ta' kontenituri tal-ħġieġ.
- VII.4.4.2. Il-mini ta' sterilizzazzjoni/depiroġenazzjoni bis-shana xotta għandhom jiġu kkonfigurati biex jiżguraw li l-fluss tal-arja jipproteġi l-integrità u l-prestazzjoni taż-żona ta' sterilizzazzjoni tal-grad A billi jinżammu differenzjali xierqa tal-pressjoni u flux tal-arja mill-mina. Għandhom jiġu vvalutati l-profil tad-differenza fil-pressjoni tal-arja. L-impatt ta' kwalunkwe bidla fil-fluss tal-arja għandu jiġi vvalutat biex jiġi żgurat li l-profil tat-tishin jinżamm. L-arja kollha fornuta lill-mina għandha tgħaddi minn tal-inqas filtru HEPA u għandhom jitwettqu testijiet perijodiċi (mill-inqas darbtejn fis-sena) biex tintwera l-integrità tal-filtru tal-arja. Barra minn hekk, kwalunkwe parti tal-mina li tiġi f'kuntatt ma' komponenti sterilizzati għandha tiġi sterilizzata jew dizinfettata kif xieraq.

Il-parametri kritiċi tal-proċess li għandhom jiġu indirizzati matul il-validazzjoni u/jew l-ipproċessar ta' rutina jinkludu, iżda mhumiex limitati għal:

- il-veloċità taċ-ċinturin jew il-hin ta' waqfien fiż-żona ta' sterilizzazzjoni;
- it-temperatura – it-temperaturi minimi u massimi;

- il-penetrazzjoni tas-shana tal-materjal/tal-oġġett;
 - id-distribuzzjoni/l-uniformità tas-shana;
 - il-flussi tal-arja ddeterminati mill-profilu tad-differenza fil-pressjoni tal-arja korrelati mal-istudji dwar id-distribuzzjoni u l-penetrazzjoni tas-shana.
- VII.4.4.3. Meta proċess termali jintuża bħala parti mill-proċess ta' depiroġenazzjoni għal kwalunkwe komponent jew tagħmir/materjal ta' kuntatt ma' prodott, għandhom isiru studji ta' validazzjoni biex jintwera li l-proċess jipprovdi valur F_h ⁽²⁶⁾ xieraq u jirriżulta fi tnaqqis minimu ta' $3 \log_{10}$ fil-konċentrazzjoni tal-endotossini. Meta dan jintlaħaq, ma hemm l-ebda rekwiżit addizzjonali biex tintwera l-isterilizzazzjoni.
- VII.4.4.4. Matul il-validazzjoni, għandhom jintużaw kontenituri miżjuda bl-endotossini u għandha ssir rikonċiljazzjoni shiħa. Il-kontenituri għandhom ikunu rappreżentattivi tal-materjali normalment ipproċessati (fir-rigward tal-kompożizzjoni tal-materjali tal-imballaġġ, il-porożità, id-dimensjonijiet, il-volum nominali). Il-kwantifikazzjoni tal-endotossini u l-effiċjenza tal-irkupru għandhom jintwerew ukoll.
- VII.4.4.5. Il-fran tas-shana niexfa tipikament jintużaw għall-isterilizzazzjoni jew għad-depiroġenazzjoni tal-komponenti primarji tal-imballaġġ, tal-materjali tal-bidu jew tas-sustanzi attivi iżda jistgħu jintużaw għal proċessi oħra. Għandhom jinżammu fi pressjoni pożittiva relattiva għal żoni nodfa ta' grad aktar baxx matul il-proċess taż-żamma tal-isterilizzazzjoni u ta' wara l-isterilizzazzjoni sakemm ma tinżammx l-integrità tal-imballaġġ. L-arja kollha li tidhol fil-forn għandha tghaddi minn filtru HEPA. Il-parametri kritiċi tal-proċess li għandhom jitqiesu fil-kwalifikazzjoni u/jew fl-ipproċessar ta' rutina jinkludu, iżda mhumiex limitati għal:
- it-temperatura;
 - il-perjodu/il-hin tal-esponiment;
 - il-pressjoni tal-kamra (għall-manutenzjoni tal-pressjoni żejda);
 - il-veloċità tal-arja;
 - il-kwalità tal-arja fil-forn;
 - il-penetrazzjoni tas-shana ta' materjal/oġġett (punti li jdumu biex jishnu);
 - id-distribuzzjoni/l-uniformità tas-shana;
 - id-disinn tat-tagħbija u l-konfigurazzjoni tal-oġġetti li għandhom jiġu sterilizzati/illustrati inklużi t-tagħbijiet minimi u massimi.
- VII.4.5. *Sterilizzazzjoni bir-radjazzjoni*
- VII.4.5.1. L-isterilizzazzjoni bir-radjazzjoni tintuża prinċipalment għall-isterilizzazzjoni ta' materjali u prodotti sensitivi għas-shana. L-irradjazzjoni ultravjola mhijiex metodu aċċettabbli ta' sterilizzazzjoni. Rekwiżiti speċifiċi relatati mal-użu tal-isterilizzazzjoni tar-radjazzjoni jonizzanti huma stabbiliti fl-Anness VII.
- VII.4.5.2. Il-proċeduri ta' validazzjoni għandhom jiżguraw li jitqiesu l-effetti tal-varjazzjoni fid-densità tal-prodott u tal-pakketti.
- VII.4.6. *Sterilizzazzjoni bl-ossidu tal-etilen*
- VII.4.6.1. Dan il-metodu għandu jintuża biss meta ma jkun prattikabbli l-ebda metodu ieħor. Matul il-validazzjoni tal-proċess, għandu jintwera li ma hemm l-ebda effett dannuż fuq il-prodott u li l-kundizzjonijiet u l-hin permessi għat-tnehhija tal-gass huma adattati biex jinkiseb tnaqqis ta' kwalunkwe gass residwu tal-ossidu tal-etilen u prodotti ta' reazzjoni għal limiti aċċettabbli definiti għall-prodott jew għall-materjal partikolari.

⁽²⁶⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "valur F_h " tfisser il-letalità espressa f'termini tal-hin ekwivalenti f'minuti fit-temperatura ta' referenza mogħtija mill-proċess għat-tagħbija ta' sterilizzazzjoni, b'referenza għall-mikroorganizmi li għandhom il-valur z teoretiku rilevanti".

- VII.4.6.2. Kuntatt dirett bejn il-gass u ċ-ċelloli mikrobiċi huwa essenzjali. Ghalhekk, għandhom jittiehdu prekawzjonijiet biex tiġi evitata l-preżenza ta' organiżmi li x'aktarx ikunu magħluqa f'materjal bħal kristalli jew proteina mnixxa. In-natura, il-porożità u l-kwantità tal-materjali tal-imballaġġ jistgħu jaffettwaw il-proċess b'mod sinifikanti wkoll.
- VII.4.6.3. Qabel l-esponiment għall-gass, il-materjali għandhom jinġiebu f'ekwilibriju mal-umdità u t-temperatura meħtieġa mill-proċess. Meta jintuża fwar biex tiġi kkundizzjonata t-tagħbija għall-isterilizzazzjoni, dan għandu jkun ta' kwalità xierqa. Il-hin meħtieġ għal din l-operazzjoni għandu jkun ibbilanċjat mal-htieġa li jitnaqqas kemm jista' jkun il-hin qabel l-isterilizzazzjoni.
- VII.4.6.4. Kull ċiklu ta' sterilizzazzjoni għandu jiġi mmonitorjat b'indikaturi bijoloġiċi xierqa, bl-użu tal-ghadd xieraq ta' unitajiet tat-test imqassma tul it-tagħbija f'postijiet definiti li jkunu wrew li huma postijiet tal-agħar każ matul il-validazzjoni.
- VII.4.6.5. Il-parametri kritiċi tal-proċess li għandhom jitqiesu bħala parti mill-validazzjoni tal-proċess ta' sterilizzazzjoni u l-monitoraġġ ta' rutina jinkludu, iżda mhumiex limitati għal:
- il-konċentrazzjoni tal-gass tal-ossidu tal-etilen;
 - il-pressure;
 - l-ammont ta' gass tal-ossidu tal-etilen użat;
 - l-umdità relattiva;
 - it-temperatura;
 - il-hin tal-esponiment.
- VII.4.6.6. Wara l-isterilizzazzjoni, it-tagħbija għandha tiġi aerata biex il-gass tal-ossidu tal-etilen u/jew il-prodotti ta' reazzjoni tiegħu jkunu jistgħu jiddisorbu mill-prodott ippakkjat għal livelli predeterminati. L-arjazzjoni tista' ssehh f'kamra tal-isterilizzatur u/jew f'kamra tal-arjazzjoni jew kamra tal-arjazzjoni separata. Il-fażi ta' arjazzjoni għandha tiġi vvalidata bħala parti mill-validazzjoni ġenerali tal-proċess ta' sterilizzazzjoni tal-ossidu tal-etilen.
- VII.4.7. *Sterilizzazzjoni bil-filtru ta' prodotti li ma jistgħux jiġu sterilizzati fil-kontenitur finali tagħhom*
- VII.4.7.1 Soluzzjonijiet jew likwidi li ma jistgħux jiġu sterilizzati fil-kontenitur finali tagħhom għandhom jiġu sterilizzati permezz ta' filtrazzjoni permezz ta' filtru sterili tal-grad ta' sterilizzazzjoni (b'daqs nominali tal-pori ta' massimu ta' 0,22 µm li jkun ġie vvalidat kif xieraq biex jinkiseb filtrat sterili) u sussegwentement mimlijin asettikament f'kontenitur sterilizzat minn qabel. L-għażla tal-filtru użat għandha tiżgura li jkun kompatibbli mal-prodott u f'konformità mal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.
- VII.4.7.2. Prefiltri xierqa ta' riduzzjoni b'livell mikrobiku u/jew filtri xierqa ta' grad ta' sterilizzazzjoni jistgħu jintużaw f'diversi punti matul il-proċess tal-manifattura biex jiġi żgurat livell mikrobiku baxx u kkontrollat tal-likwidu qabel il-filtru finali ta' sterilizzazzjoni. Minhabba r-riskji addizzjonali potenzjali ta' proċess ta' filtrazzjoni sterili, meta mqabbel ma' proċessi oħra ta' sterilizzazzjoni, filtrazzjoni addizzjonali permezz ta' filtru sterili tal-grad ta' sterilizzazzjoni, kemm jista' jkun qrib il-punt tal-mili, għandha titqies bħala parti minn strateġija ġenerali għall-kontroll tal-kontaminazzjoni.
- VII.4.7.3. L-għażla tal-komponenti għas-sistema ta' filtrazzjoni u l-interkonnessioni u l-arrangament tagħhom fis-sistema ta' filtrazzjoni, inklużi l-prefiltri, għandha tkun ibbażata fuq l-attributi kritiċi tal-kwalità tal-prodott, ġustifikati u dokumentati. Is-sistema ta' filtrazzjoni għandha timminimizza l-ġenerazzjoni ta' fibri u partikoli, ma tikkawżax jew tikkontribwixxi għal livelli inaċċettabbli ta' impuritajiet, jew ikollha karatteristiċi li altrimenti jbiddu l-kwalità jew l-effikaċja tal-prodott. Bl-istess mod, il-karatteristiċi tal-filtru għandhom ikunu kompatibbli mal-fluwidu u ma jiġux affettwati b'mod avvers mill-prodott li għandu jiġi ffiltrat. L-adsorbiment tal-komponenti tal-prodott u l-estrazzjoni/il-lissija tal-komponenti tal-filtru għandhom jiġu evalwati.
- VII.4.7.4. Is-sistema ta' filtrazzjoni għandha tkun imfassla biex:
- tippermetti t-thaddim fi hdan parametri vvalidati tal-proċess;
 - iżżomm l-isterilità tal-filtrat;

- timminimizza l-ghadd ta' konnessjonijiet asettici mehtiegħa bejn il-filtru finali tal-grad ta' sterilizzazzjoni u l-mili finali tal-prodott;
 - tippermetti li l-proċeduri tat-tindif jitwettqu kif mehtiegħ;
 - tippermetti li l-proċeduri ta' sterilizzazzjoni, inkluża l-sterilizzazzjoni fis-sehh, jitwettqu kif mehtiegħ;
 - tippermetti l-ittestjar tal-integrità fil-post tal-filtru tal-grad ta' sterilizzazzjoni finali ta' 0,22 µm, preferibbilment bħala sistema magħluqa, kemm qabel kif ukoll wara l-filtrazzjoni kif mehtiegħ. Preferibbilment għandhom jintużaw metodi tal-ittestjar tal-integrità fil-post biex jiġi evitat kwalunkwe impatt avvers fuq il-kwalità tal-prodott.
- VII.4.7.5. Il-filtrazzjoni sterili tal-likwidi għandha tiġi vvalidata f'konformità mar-rekwiżiti rilevanti tal-Farmakopea. Il-validazzjoni tista' tiġi raggruppata skont il-qawwiet jew il-varjazzjonijiet differenti ta' prodott iżda għandha ssir fl-aġar kundizzjonijiet possibbli. Ir-raġunament għar-raggruppament għandu jiġi ġġustifikat u ddokumentat.
- VII.4.7.6. Kull meta jkun possibbli matul il-validazzjoni tal-filtru, il-prodott li għandu jiġi ffiltrat għandu jintuża għall-ittestjar taż-żamma tal-batterji tal-filtru ⁽²⁷⁾ tal-grad ta' sterilizzazzjoni. Meta l-prodott li għandu jiġi ffiltrat ma jkunx adattat għall-użu fl-ittestjar taż-żamma tal-batterji, prodott surrogat xieraq għandu jiġi ġġustifikat għall-użu fit-test. L-organizmu ta' sfida użat fit-test taż-żamma tal-batterji għandu jiġi ġġustifikat ukoll.
- VII.4.7.7. Il-parametri ta' filtrazzjoni li għandhom jitqiesu u stabbiliti matul il-validazzjoni jinkludu, iżda mhumiex limitati għal:
- (a) Il-fluwidu tat-tixrib użat għall-ittestjar tal-integrità tal-filtru:
 - għandu jkun ibbażat fuq ir-rakkomandazzjoni tal-manifattur tal-filtru jew fuq il-fluwidu li għandu jiġi ffiltrat. Għandha tiġi stabbilita l-ispeċifikazzjoni xierqa tal-valur tat-test tal-integrità;
 - jekk is-sistema tiġi flaxxjata jew l-integrità tiġi ttestjata *in situ* bi fluwidu differenti mill-prodott, għandhom jittiehdu azzjonijiet xierqa biex jiġi evitat kwalunkwe effett dannuż fuq il-kwalità tal-prodott.
 - (b) Kundizzjonijiet tal-proċess ta' filtrazzjoni inklużi:
 - il-hin taż-żamma ta' qabel il-filtrazzjoni tal-fluwidu u l-effett fuq il-livell mikrobiku;
 - il-kundizzjonament tal-filtru, bil-fluwidu jekk ikun mehtiegħ;
 - il-hin massimu ta' filtrazzjoni/il-hin totali li l-filtru jkun f'kontatt mal-fluwidu;
 - il-pressjoni massima tat-thaddim;
 - ir-rata tal-fluss;
 - il-volum massimu ta' filtrazzjoni;
 - it-temperatura;
 - il-hin mehud biex jiġi ffiltrat volum magħruf ta' soluzzjoni tal-massa u d-differenza fil-pressjoni li għandha tintuża tul il-filtru.

⁽²⁷⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "ittestjar għaž-żamma tal-batterji" tfisser test imwettaq biex jiġi vvalidat li filtru jista' jneħhi batterji minn gass jew likwidu. It-test normalment isir bl-użu ta' organismu standard, bħal *Brevundimonas diminuta* f'konċentrazzjoni minima ta' 10⁷ Unitajiet li jiffurmaw il-Kolonji/cm².

VII.4.7.8. Il-kontrolli tal-proċess ta' rutina għandhom jiġu implimentati biex tiġi żgurata l-aderenza mal-parametri ta' filtrazzjoni vvalidati. Ir-riżultati tal-parametri kritiċi tal-proċess għandhom jiġu inklużi fir-rekord tal-lott, inkluż – iżda mhux limitat għal – il-hin minimu meħud biex jiġi ffiltrat volum magħruf ta' soluzzjoni tal-massa u d-differenza fil-pressure fil-filtru. Kwalunkwe differenza sinifikanti mill-parametri kritiċi matul il-manifattura għandha tiġi ddokumentata u investigata.

VII.4.7.9. L-integrità tal-assemblaġġ tal-filtru sterilizzat għandha tiġi vverifikata permezz ta' ttestjar tal-integrità qabel l-użu (test tal-integrità wara l-sterilizzazzjoni ta' qabel l-użu jew PUPSIT (pre-use post sterilisation integrity test)), biex jiġi vverifikat jekk ikunx hemm ħsara u telf tal-integrità kkawżati mill-preparazzjoni tal-filtru qabel l-użu. Madankollu, huwa rikonoxxut li l-PUPSIT mhux dejjem jista' jkun possibbli wara l-sterilizzazzjoni minhabba restrizzjonijiet tal-proċess (eż. il-filtrazzjoni ta' volumi żgħar hafna ta' soluzzjoni). F'dawn il-każijiet, jista' jittiehed approċċ alternattiv li jipprevedi li tkun twettqet valutazzjoni tar-riskju bir-reqqa u li l-konformità tinkiseb bl-implimentazzjoni ta' kontrolli xierqa biex jittaffa kwalunkwe riskju ta' sistema ta' filtrazzjoni mhux integrali.

Il-punti li għandhom jitqiesu f'tali valutazzjoni tar-riskju għandhom jinkludu iżda mhumiex limitati għal:

- għarfien fil-fond u kontroll tal-proċess ta' sterilizzazzjoni tal-filtru biex jiġi żgurat li l-potenzjal għal ħsara fil-filtru jiġi minimizzat;
- għarfien fil-fond u kontroll tal-katina tal-provvista inklużi faċilitajiet ta' sterilizzazzjoni tal-kuntratt, kundizzjonijiet tat-trasport definiti u imballaġġ tal-filtru sterilizzat (biex tiġi evitata ħsara lill-filtru matul it-trasport u l-ħżin);
- għarfien profund tal-proċess bħat-tip ta' prodott speċifiku, inkluż il-piż tal-partikoli u jekk jeżistix xi riskju ta' impatt fuq il-valuri tal-integrità tal-filtru (bħall-potenzjal li jinbidlu l-valuri tal-ittestjar tal-integrità u għalhekk tiġi evitata d-detezzjoni ta' filtru mhux integrali matul test tal-integrità tal-filtru ta' wara l-użu), u l-implimentazzjoni tal-passi ta' qabel il-filtrazzjoni jew tal-ipproċessar qabel il-filtru finali tal-grad ta' sterilizzazzjoni li jneħħu l-piż tal-partikoli qabel il-filtrazzjoni sterili.

Barra minn hekk, filtru ta' grad ta' sterilizzazzjoni li jintuża għall-sterilizzazzjoni ta' fluwidu għandu jkun soġġett għal test ta' integrità mhux distruttiv wara l-użu qabel it-tneħħija tal-filtru mill-kisi tiegħu. Il-proċess tat-test tal-integrità għandu jiġi vvalidat u r-riżultati tat-test għandhom jikkorrelataw mal-kapaċità ta' żamma mikrobika tal-filtru stabbilita matul il-validazzjoni. Eżempji ta' testijiet li jintużaw jinkludu l-punt tal-bżieqaq, il-fluss tad-diffużjoni, l-intrużjoni tal-ilma jew it-test taż-żamma tal-pressure.

VII.4.7.10. L-integrità tal-filtri kritiċi sterili tal-gass u tal-arja (li huma marbuta direttament mal-sterilità tal-prodott) għandha tiġi vverifikata permezz ta' ttestjar wara l-użu, bil-filtru jibqa' fl-assemblaġġ jew fil-kisi tal-filtru.

VII.4.7.11. L-integrità tal-filtri mhux kritiċi tal-arja jew tal-vent tal-gass għandha tiġi kkonfermata u rreġistrata f'intervalli xierqa. Meta l-filtri tal-gass ikunu fis-seħh għal perijodi estenzi, l-ittestjar tal-integrità għandu jitwettaq fl-installazzjoni u qabel is-sostituzzjoni. Id-durata massima tal-użu għandha tiġi speċifikata u mmonitorjata abbażi tar-riskju (eż. meta jitqies l-għadd massimu ta' użi u ċ-ċikli ta' trattament bis-shana/sterilizzazzjoni permessi kif applikabbli).

VII.4.7.12. Għall-filtrazzjoni tal-gass, l-umidifikazzjoni jew it-tixrib mhux intenzjonat tat-tagħmir tal-filtru jew tal-filtru għandu jiġi evitat.

VII.4.7.13. Jekk il-proċess ta' filtrazzjoni sterilizzanti jkun gie vvalidat bħala sistema li tikkonsisti f'diversi filtri biex tinkiseb l-sterilità għal fluwidu partikolari, is-sistema ta' filtrazzjoni titqies bħala unità sterilizzanti waħda u l-filtri kollha fis-sistema għandhom jgħaddu b'mod sodisfaċenti mill-ittestjar tal-integrità wara l-użu.

VII.4.7.14. F'sistema ta' filtrazzjoni żejda (fejn ikun preżenti t-tieni filtru żejjed tal-grad ta' sterilizzazzjoni bħala backup iżda l-proċess ta' sterilizzazzjoni jiġi vvalidat bħala li jeħtieġ filtru wieħed biss), għandu jitwettaq test tal-integrità ta' wara l-użu tal-filtru primarju tal-grad ta' sterilizzazzjoni u, jekk jintwera li huwa integrali, ma jkunx meħtieġ test tal-integrità ta' wara l-użu tal-filtru żejjed (backup). Madankollu, fil-każ ta' ħsara fit-test tal-integrità ta' wara l-użu fuq il-filtru primarju, għandu jitwettaq test tal-integrità ta' wara l-użu fuq il-filtru sekondarju (żejjed), flimkien ma' investigazzjoni u valutazzjoni tar-riskju biex tiġi ddeterminata r-raġuni għall-falliment tat-test tal-filtru primarju.

- VII.4.7.15. Il-kampjuni b'livell mikrobiku għandhom jittiehdu mill-prodott bl-ingrossa u immedjatement qabel il-filtrazzjoni sterili finali. F'każ li tintuża konfigurazzjoni ta' filtrazzjoni żejda, il-kampjuni għandhom jittiehdu qabel l-ewwel filtru. Il-proċeduri għat-tehid tal-kampjuni għandhom jitfasslu b'tali mod li ma jintroduċux kontaminazzjoni.
- VII.4.7.16. Il-filtri likwidi tal-grad ta' sterilizzazzjoni għandhom jintremew wara l-ipproċessar ta' lott wiehed u l-istess filtru ma għandux jintuża kontinwament għal aktar minn jum wiehed tax-xogħol, sakemm dan l-użu ma jkunx ġie vvalidat.
- VII.4.7.17. Meta l-manifattura ta' kampanja ta' prodott tkun giet iġġustifikata kif xieraq fl-istrategġja għall-kontroll tal-kontaminazzjoni u vvalidata, il-manifattur għandu:
- (a) jivvaluta u jiddokumenta r-riskji assoċjati mad-durata tal-użu tal-filtru għall-proċess ta' filtrazzjoni sterili għal fluwidu partikolari;
 - (b) iwettaq u jiddokumenta studji effettivi ta' validazzjoni u kwalifika biex juri li d-durata tal-filtru għal proċess ta' filtrazzjoni sterili partikolari u għal fluwidu partikolari ma jikkompromettix il-prestazzjoni tal-filtru finali tal-grad ta' sterilizzazzjoni jew il-kwalità tal-filtrat;
 - (c) jiddokumenta d-durata massima vvalidata tal-użu għall-filtru u jimplimenta l-kontrolli biex jiżgura li l-filtri ma jintużawx aktar mid-durata massima vvalidata. Għandhom jinżammu rekords ta' dawn il-kontrolli;
 - (d) jimplimenta kontrolli biex jiżgura li l-filtri kkontaminati b'residwi ta' fluwidu jew ta' agenti tat-tindif jew li b'xi mod ieħor jitqiesu difettużi, jitnehhew mill-użu.
- VII.5. **Iffurmar-Mili-Sigillar** ⁽²⁸⁾
- VII.5.1. Il-magni tal-Iffurmar-Mili-Sigillar użati għal prodotti sterilizzati terminalment għandhom jikkonformaw mar-rekwiżiti ambjentali stabbiliti fit-Taqsima VII.1.3 ta' dan l-Anness, filwaqt li l-magni tal-Iffurmar-Mili-Sigillar użati fil-manifattura asettika għandhom jikkonformaw mar-rekwiżiti ambjentali stabbiliti fit-tabella 4 ta' dan l-Anness.
- VII.5.2. Il-kontaminazzjoni tar-riti tal-imballaġġ użati matul il-proċess tal-Iffurmar-Mili-Sigillar għandha tiġi minimizzata bl-implimentazzjoni ta' kontrolli xierqa fir-rigward tal-komponenti, il-provvista u l-immanigġjar. Minhabba l-kritikalità tar-riti tal-imballaġġ, għandhom jiġu implimentati proċeduri biex jiġi żgurat li r-riti pprovduti jissodisfaw speċifikazzjonijiet definiti u jkun ta' kwalità xierqa, inklużi l-hxuna u s-saħħa tal-materjal, il-kontaminazzjoni mikrobika u partikolata, l-integrità tal-informazzjoni stampata u t-tfassil tal-imballaġġ, kif rilevanti. Il-frekwenza tal-kampjunar, il-livell mikrobiku u, meta applikabbli, tal-endotossini/piroġeni tar-riti tal-imballaġġ u tal-komponenti assoċjati għandhom jiġu indirizzati bhala parti mill-istrategġja għall-kontroll tal-kontaminazzjoni.
- VII.5.3. It-tħaddim tat-tagħmir, inklużi l-proċessi tal-konfigurazzjoni, tal-mili, tal-issigillar u tat-tqattigh għandu jiġi vvalidat sabiex il-parametri kritiċi tal-proċess ikunu jistgħu jiġu identifikati, ivvalidati, ikkontrollati u mmonitorjati kif xieraq.
- VII.5.4. Kwalunkwe gass li jiġi f'kontatt mal-prodott (eż. dawk użati biex jintefhu l-kontenitur jew użati bhala kisi tal-prodott) għandhom jiġu ffiltrati kif xieraq, kemm jista' jkun qrib il-punt tal-użu. Il-kwalità tal-gassijiet użati u l-effettività tas-sistemi ta' filtrazzjoni tal-gass għandhom jiġu vverifikati wkoll perjodikament f'konformità mat-Taqsima V.4 ta' dan l-Anness.
- VII.5.5. Il-kontrolli li għandhom jiġu identifikati matul il-kwalifika tal-proċessi tal-Iffurmar-Mili-Sigillar, li għandhom ikunu parti mill-istrategġja għall-kontroll tal-kontaminazzjoni, jinkludu iżda mhumiex limitati għal:
- id-determinazzjoni tal-konfini taż-żona kritika;
 - il-kontroll u l-monitoraġġ ambjentali, kemm tal-magna kif ukoll tal-isfond li fih titqiegħed;

⁽²⁸⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "Iffurmar-Mili-Sigillar" tfisser proċess ta' mili awtomatizzat, tipikament użat għal prodotti sterilizzati terminalment, li jibni l-kontenitur primarju minn romblu ċatt kontinwu ta' rita tal-imballaġġ filwaqt li jimla l-kontenitur iffurmat flimkien mal-prodott u jissigilla l-kontenituri mimlija fi proċess kontinwu. Il-proċessi tal-Iffurmar-Mili-Sigillar jistgħu jużaw sistema b'xibka wahda (fejn romblu ċatt wiehed ta' rita jitgeżwer madwar innifsu biex jiffurma kavità), jew sistema b'xibka doppja (meta żewġ rombli ċatti ta' rita jingabru flimkien biex jiffurmaw kavità), spiss bl-ghajnuna ta' forom vakwu jew gassijiet taht pressjoni. Il-kavità ffurmata timtela, tiġi ssigillata u tinqata f'sezzjonijiet. Ir-riti tipikament jikkonsistu minn materjal polimeriku, fojl miksi bil-polimeriku jew materjal xieraq ieħor.

- ir-rekwiżiti tal-ilbies tal-ġagagi tal-persunal;
 - l-ittestjar tal-integrità tal-linji tal-mili tal-prodott u tas-sistemi ta' filtrazzjoni (kif rilevanti);
 - id-durata tal-lott jew tal-kampanja tal-mili;
 - il-kontroll tar-riti tal-imballaġġ, inkluż kwalunkwe rekwiżit għad-dekontaminazzjoni jew l-isterilizzazzjoni tar-riti;
 - it-tindif fil-post u l-isterilizzazzjoni fil-post tat-tagħmir kif mehtieg;
 - it-thaddim tal-magna, il-konfigurazzjonijiet u l-ġestjoni tal-allarm (kif rilevanti).
- VII.5.6. Il-parametri kritiċi tal-proċess għall-Iffurmar-Mili-Sigillar għandhom jiġu stabbiliti matul il-kwalifika tat-tagħmir u għandhom jinkludu, iżda mhumiex limitati għal:
- il-konfigurazzjonijiet għad-dimensjonijiet uniformi tal-pakkett u l-qtugħ f'konformità mal-parametri vvalidati;
 - il-konfigurazzjoni, il-manutenzjoni u l-monitoraġġ tat-temperaturi vvalidati tal-iffurmar (inkluż it-tishin minn qabel u t-kessih), l-iffurmar tal-hinijiet u l-pressjonijiet kif rilevanti;
 - il-konfigurazzjoni, il-manutenzjoni u l-monitoraġġ tat-temperaturi vvalidati tal-issigillar, l-uniformità tat-temperatura tal-issigillar fis-sigill kollu, il-hinijiet tal-issigillar u l-pressjonijiet kif rilevanti;
 - it-temperatura ambjentali u tal-prodott;
 - l-ittestjar speċifiku għall-lott tas-saħħa u l-uniformità tas-sigill tal-imballaġġ;
 - il-konfigurazzjonijiet għall-volumi, il-veloċitajiet u l-uniformità korretti tal-mili;
 - il-konfigurazzjonijiet għal kwalunkwe stampar addizzjonali (kodifikazzjoni tal-lott), imbuzzar jew tinqix biex jiġi żgurat li l-integrità tal-unità ma tiġix kompromessa;
 - il-metodi u l-parametri għall-ittestjar tal-integrità tal-kontenituri mimlija.
- VII.5.7. Matul il-produzzjoni għandhom jiġu implimentati proċeduri xierqa għall-verifika, il-monitoraġġ u r-registrazzjoni tal-parametri tal-proċess kritiku tal-Iffurmar-Mili-Sigillar u t-thaddim tat-tagħmir.
- VII.5.8. Il-proċeduri operazzjonali għandhom jiddeskrivu kif il-kwistjonijiet tal-iffurmar u tal-issigillar jiġu identifikati u rettifikati. Unitajiet rifjutati jew kwistjonijiet ta' sigillar għandhom jiġu rreġistrati u investigati.
- VII.5.9. Għandhom jiġu stabbiliti proċeduri xierqa ta' manutenzjoni bbażati fuq ir-riskji, u għandhom jinkludu pjanijiet ta' manutenzjoni u spezzjoni għal għodod kritiċi għall-effettività tal-issigillar tal-unità. Kwalunkwe kwistjoni identifikata li tindika tħassib potenzjali dwar il-kwalità tal-prodott għandha tiġi ddokumentata u investigata.
- VII.6. **Infih-Mili-Sigillar** ⁽²⁹⁾
- VII.6.1. It-tagħmir tal-Infih-Mili-Sigillar użat għall-manifattura ta' prodotti li huma sterilizzati terminalment għandu jiġi installat f'ambjent ta' mill-inqas grad D. Il-kundizzjonijiet fil-punt tal-mili għandhom jikkonformaw mar-rekwiżiti ambjentali stabbiliti fit-Taqsima VII.1.3 ta' dan l-Anness.

⁽²⁹⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "Infih-Mili-Sigillar" tfisser teknoloġija li fiha l-kontenituri jiġu fformati minn granulat termoplastiku, mimlija bil-prodott, u mbagħad issigillati f'operazzjoni kontinwa, integrata u awtomatika. L-aktar żewġ tipi komuni ta' magni tal-Infih-Mili-Sigillar huma t-tip Shuttle (bil-qtugħ tal-Parison) u t-tip Rotattiv (Parison Magħluq).

- VII.6.2. Meta jintuża tagħmir tal-Infih-Mili-Sigillar għall-ipproċessar asettiku, għandhom japplikaw ir-rekwiziti li ġejjin:
- (a) Għat-tagħmir tat-tip shuttle użat għall-mili asettiku, il-parison ⁽³⁰⁾ ikun miftuħ għall-ambjent u għalhekk iż-żoni fejn isehhu l-estrużjoni tal-parison, l-iffurmar bl-infih u l-issigillar għandhom jissodisfaw il-kundizzjonijiet tal-grad A fiż-żoni kritiċi. Barra minn hekk, l-ambjent tal-mili għandu jkun imfassal u miżmum biex jissodisfa l-kundizzjonijiet tal-grad A għal-limiti vijabbli u totali tal-partikoli kemm waqt il-waqfien kif ukoll waqt it-thaddim.
 - (b) Għat-tagħmir tat-tip rotattiv użat għall-mili asettiku, il-parison generalment jinghalaq għall-ambjent ladarba jiġi fformat u għalhekk l-ambjent tal-mili fil-parison għandu jiġi mfassal u miżmum biex jissodisfa l-kundizzjonijiet tal-grad A għal-limiti vijabbli u totali tal-partikoli kemm meta jkun wieqaf kif ukoll waqt it-thaddim.
 - (c) It-tagħmir għandu jiġi installat mill-inqas f'ambjent ta' grad C, dment li jintużaw hwejjeg tal-grad A/B. Il-monitoraġġ mikrobijologiku (inkluż l-iffissar tal-limiti u l-frekwenzi applikati) tal-operaturi li jilbsu hwejjeg tal-grad A/B f'żona tal-grad C għandu jitwettagħ f'konformità mal-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskju.
- VII.6.3. Minhabba l-ġenerazzjoni ta' partikoli mill-estrużjoni u t-tqattigh ta' polimeri waqt it-thaddim u d-daqs restrittiv taż-żoni kritiċi tal-mili tat-tagħmir tal-Infih-Mili-Sigillar, il-monitoraġġ operattiv tal-partikoli totali għat-tagħmir mhuwiex mehtieg. Madankollu, id-data għandha tkun disponibbli biex turi li t-tfassil tat-tagħmir jiżgura li ż-żoni kritiċi tal-ambjent tal-proċess tal-mili jissodisfaw il-kundizzjonijiet tal-grad A waqt it-thaddim.
- VII.6.4. Il-monitoraġġ ambjentali vijabbli tal-proċessi tal-Infih-Mili-Sigillar għandu jkun ibbażat fuq ir-riskju u f'konformità mat-Taqsima VIII ta' dan l-Anness. Waqt it-thaddim, għandu jitwettagħ monitoraġġ vijabbli għad-durata kollha tal-ipproċessar kritiku, inkluż matul l-assemblaġġ tat-tagħmir, bl-eċċezzjoni ta' tagħmir tat-tip rotattiv meta l-monitoraġġ taż-żona kritika tal-mili ma jkunx possibbli.
- VII.6.5. Il-programm ta' kontroll u monitoraġġ ambjentali għandu jqis il-partijiet li jiċċaqilqu u l-mogħdijiet kumplessi tal-fluss tal-arja ġġenerati mill-proċess tal-Infih-Mili-Sigillar u l-effett tal-outputs għoljin tas-shana tal-proċess, (eż. permezz tal-użu ta' studji ta' viżwalizzazzjoni tal-flussi tal-arja u/jew studji ekwivalenti ohra). Il-programmi ta' monitoraġġ ambjentali għandhom iqisu wkoll fatturi bħall-konfigurazzjoni tal-filtru tal-arja, l-integrità tal-filtru tal-arja, l-integrità tas-sistemi tat-tkessih, it-tfassil u l-kwalifika tat-tagħmir.
- VII.6.6. L-arja jew gassijiet ohra f'kontatt ma' superfiċi kritiċi tal-kontenitur matul l-estrużjoni, il-formazzjoni jew l-issigillar tal-kontenitur iffurmat għandhom jgħaddu minn filtrazzjoni xierqa. Il-kwalità tal-gass użat u l-effettività tas-sistemi ta' filtrazzjoni tal-gass għandhom jiġu vverifikati perġodikament f'konformità mat-Taqsima V.4 ta' dan l-Anness.
- VII.6.7. Il-kontaminazzjoni partikolata u mikrobika tal-granulat tal-polimeru għandha tiġi evitata permezz ta' tfassil, kontroll u manutenzjoni xierqa tas-sistemi tal-ħżin, tal-kampjunar u tad-distribuzzjoni tal-granulat tal-polimeru.
- VII.6.8. Il-kapaċità tas-sistema ta' estrużjoni li tipprovd i assigurarazzjoni xierqa ta' sterilità għall-kontenitur iffurmat għandha tiġi vvalidata. Il-frekwenza tal-kampjunar, il-livell mikrobiku u, meta applikabbli, tal-endotossini/piroġeni tal-polimeru mhux ipproċessat għandhom jiġu ddefiniti u kkontrollati.
- VII.6.9. L-interventi li jehtiegu waqfien tal-mili u/jew tal-estrużjoni, tal-iffurmar u tal-issigillar u, meta mehtieg, l-isterilizzazzjoni mill-ġdid tal-magna tal-mili għandhom jiġu definiti u deskritti b'mod ċar fil-proċedura tal-mili, u inklużi fis-simulazzjoni tal-proċess asettiku kif rilevanti.

⁽³⁰⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "parison" tfisser it-tubu ta' polimeru estruż mill-magna tal-Infih-Mili-Sigillar li minnu jiġu fformati l-kontenituri.

VII.6.10. Il-kontrolli identifikati waqt il-kwalifikazzjoni tat-tagħmir tal-Infih-Mili-Sigillar għandhom ikunu fallinjament mal-istrategija ta' kontroll tal-kontaminazzjoni tas-sit. L-aspetti li għandhom jitqiesu jinkludu iżda mhumiex limitati għal:

- id-determinazzjoni tal-konfini taż-żona kritika;
- il-kontroll u l-monitoraġġ ambjentali, kemm tal-magna kif ukoll tal-isfond li fih titqiegħed;
- ir-rekwiżiti tal-ilbies tal-ġagagi tal-persunal;
- l-ittestjar tal-integrità tal-linji tal-mili tal-prodott u tas-sistemi ta' filtrazzjoni (kif rilevanti);
- id-durata tal-lott jew tal-kampanja tal-mili;
- il-kontroll tal-granulat tal-polimeru, inklużi s-sistemi ta' distribuzzjoni u t-temperaturi kritiċi tal-estrużjoni;
- it-tindif fil-post u l-isterilizzazzjoni fil-post tat-tagħmir kif meħtieġ;
- it-thaddim tal-magna, il-konfigurazzjonijiet u l-ġestjoni tal-allarm (kif rilevanti).

VII.6.11. Il-parametri kritiċi tal-proċess għat-tagħmir tal-Infih-Mili-Sigillar għandhom jiġu ddeterminati matul il-kwalifika tat-tagħmir u għandhom jinkludu, iżda mhumiex limitati għal:

- it-tindif fil-post u l-isterilizzazzjoni fil-post tal-pajpijiet tal-prodotti u l-labar tal-mili (mandrini);
- il-konfigurazzjoni, il-manutenzjoni u l-monitoraġġ tal-parametri tal-estrużjoni, inklużi l-konfigurazzjonijiet tat-temperatura, tal-veloċità u tal-estrużjoni tal-gerżuma għall-ħxuna tal-parison;
- il-konfigurazzjoni, il-manutenzjoni u l-monitoraġġ tat-temperaturi tal-forma, inkluża r-rata ta' tkessih meta meħtieġ għall-istabbiltà tal-prodott;
- il-preparazzjoni u l-isterilizzazzjoni ta' komponenti anċillari miżjuda mal-unità ffurmata, eż. tappijiet tal-fliexken;
- il-kontroll ambjentali, it-tindif, l-isterilizzazzjoni u l-monitoraġġ taż-żoni kritiċi tal-estrużjoni, tat-trasferiment u tal-mili kif rilevanti;
- l-ittestjar speċifiku għall-lott tal-ħxuna tal-ħajt tal-pakkett f'punti kritiċi tal-kontenitur;
- il-konfigurazzjonijiet għall-volumi, il-veloċitajiet u l-uniformità korretti tal-mili;
- il-konfigurazzjonijiet għal kwalunkwe stampar addizzjonali (kodifikazzjoni tal-lott), imbuzzar jew tinqix biex jiġi żgurat li l-integrità u l-kwalità tal-unità ma jiġux kompromessi;
- il-metodi u l-parametri għall-ittestjar tal-integrità ta' 100 % tal-kontenituri mimlija kollha;
- il-konfigurazzjonijiet għal apparat li jaqta' jew itaqqaq użat biex ineħħi l-iskart tal-plastik madwar l-unitajiet mimlijin (tneħħija rapida).

VII.6.12. Matul il-produzzjoni għandhom jiġu implimentati proċeduri xierqa għall-verifika, il-monitoraġġ u r-registrazzjoni tal-parametri kritiċi tal-proċess u t-thaddim tat-tagħmir tal-Infih-Mili-Sigillar.

VII.6.13. Il-proċeduri operazzjonali għandhom jiddeskrivu kif il-kwistjonijiet tal-infih, tal-iffurmar u tal-issigillar jiġu identifikati u rettifikati. Unitajiet rifjutati jew kwistjonijiet ta' sigillar għandhom jiġu rreġistrati u investigati.

- VII.6.14. Meta l-proċess tal-Infih-Mili-Sigillar jinkludi ż-żieda ta' komponenti ma' kontenituri ffurmati (eż. żieda ta' tappijiet ma' fliexken parenterali ta' volum kbir), dawn il-komponenti għandhom jiġu dekontaminati kif xieraq u mizjuda mal-proċess bl-użu ta' proċess nadif u kkontrollat. Għandhom japplikaw dawn li ġejjin:
- (a) Għall-proċessi aseptiċi, iż-żieda tal-komponenti għandha ssir f'kundizzjonijiet tal-grad A, biex tiġi żgurata l-isterilità tas-superfici kritiċi, bl-użu ta' komponenti sterilizzati minn qabel.
 - (b) Għall-prodotti sterilizzati terminalment, il-validazzjoni tal-proċessi ta' sterilizzazzjoni terminali għandha tiżgura l-isterilità tal-mogħdijiet kritiċi kollha tal-prodott bejn il-komponent u l-kontenitur iffurmat, inklużi ż-żoni li ma jiġux imxarrba matul l-isterilizzazzjoni.
 - (c) Il-proċeduri tal-ittestjar għandhom jiġu stabbiliti u vvalidati biex jiġi żgurat l-issigillar effettiv tal-komponenti u tal-kontenituri ffurmati.
- VII.6.15. Għandhom jiġu stabbiliti proċeduri xierqa ta' manutenzjoni bbażati fuq ir-riskju, inklużi pjanijiet ta' manutenzjoni u spezzjoni għal oġġetti kritiċi għall-issigillar, l-integrità u l-isterilità tal-unità.
- VII.6.16. Il-forom użati biex jiġu ffurmati l-kontenituri jitqiesu bħala tagħmir kritiku. Għalhekk, kwalunkwe bidla jew modifika fil-forom teħtieġ valutazzjoni tal-integrità tal-kontenitur tal-prodott lest, u meta xieraq wara li jitqies l-eżitu tal-valutazzjoni, għandha tkun appoġġata minn validazzjoni. Kwalunkwe kwistjoni identifikata li tindika thassib potenzjali dwar il-kwalità tal-prodott għandha tiġi ddokumentata u investigata.

VII.7. **Lijofilizzazzjoni** ⁽³¹⁾

- VII.7.1. Il-lijofilizzazzjoni hija pass kritiku tal-proċess u l-attivitàjiet kollha li jistgħu jaffettwaw l-isterilità tal-prodott jew tal-materjal għandhom jitqiesu bħala estensjonijiet tal-ipproċessar aseptiku. B'mod partikolari, it-tagħmir tal-lijofilizzazzjoni u l-proċessi tagħha għandhom ikunu mfassla biex jiżguraw li l-isterilità tal-prodott jew tal-materjal tinżamm matul il-lijofilizzazzjoni billi tiġi evitata l-kontaminazzjoni mikrobika u partikolata bejn il-mili tal-prodotti għal-lijofilizzazzjoni u t-tlestija tal-proċess tal-lijofilizzazzjoni. Il-miżuri ta' kontroll għandhom jiffurmaw parti mill-istrategija ta' kontroll tal-kontaminazzjoni.
- VII.7.2. L-isterilizzazzjoni tal-lijofilizzatur u kwalunkwe tagħmir assoċjat (eż. trejs, holq ta' appoġġ tal-kunjetti) għandha tiġi vvalidata u l-hin taż-żamma bejn iċ-ċiklu ta' sterilizzazzjoni u l-użu għandu jiġi kkontestat kif xieraq matul is-simulazzjoni tal-proċess aseptiku. Il-lijofilizzatur għandu jiġi sterilizzat regolament, abbażi tat-tfassil tas-sistema. Barra minn hekk, l-isterilizzazzjoni mill-ġdid għandha titwettaq wara l-manutenzjoni jew it-tindif. Il-lijofilizzaturi sterilizzati u kwalunkwe tagħmir assoċjat għandhom jiġu protetti mill-kontaminazzjoni wara l-isterilizzazzjoni.
- VII.7.3. Lijofilizzaturi u kwalunkwe zona assoċjata ta' trasferiment ta' prodotti u ta' tagħbija/hatt għandhom ikunu mfassla biex jimminimizzaw kemm jista' jkun l-intervent tal-operatur. Il-frekwenza tal-isterilizzazzjoni tal-lijofilizzatur għandha tiġi ddeterminata abbażi tat-tfassil u tar-riskji relatati mal-kontaminazzjoni tas-sistema waqt l-użu. Lijofilizzaturi li jitgħabbew manwalment jew jinhattu minghajr separazzjoni tat-teknoloġija tal-barriera għandhom jiġu sterilizzati qabel kull tagħbija. Għal-lijofilizzaturi mgħobbja u mhux mgħobbja b'sistemi awtomatizzati jew protetti minn sistemi ta' barriera magħluqa, il-frekwenza tal-isterilizzazzjoni għandha tiġi ġġustifikata u dokumentata bħala parti mill-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni.
- VII.7.4. L-integrità tal-lijofilizzatur għandha tinżamm wara l-isterilizzazzjoni u matul il-lijofilizzazzjoni. Il-filtru użat biex tinżamm l-integrità tal-lijofilizzatur għandu jiġi sterilizzat qabel kull użu tas-sistema u r-riżultati tal-ittestjar tal-integrità għandhom ikunu parti miċ-ċertifikazzjoni/mir-rilaxx tal-lott. Barra minn hekk, il-frekwenza tal-ittestjar tal-integrità tal-vakwu/tat-tnixxija tal-kamra għandha tiġi ddokumentata u t-tnixxija massima permessa tal-arja fil-lijofilizzatur għandha tiġi speċifikata u kkontrollata fil-bidu ta' kull ciklu.

⁽³¹⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "lijofilizzazzjoni" tfisser proċess ta' tnixxif fiżikokimiku mfassal biex inehhi solventi, permezz ta' sublimazzjoni, kemm minn sistemi milwiema kif ukoll dawk mhux milwiema, primarjament biex tinkiseb l-istabbiltà tal-prodott jew tal-materjal. It-terminu lijofilizzazzjoni huwa sinonimu għat-terminu tnixxif bil-frizza.

- VII.7.5. It-trejs tal-lijofilizzazzjoni għandhom jiġu kkontrollati regolarment biex jiġi żgurat li ma jkunux sfurmati jew dannegġjati.
- VII.7.6. Il-punti li għandhom jitqiesu għat-tfassil tat-tagħbija (u l-hatt, fejn il-materjal lijoofilizzat għadu mhux issigillat u espost), jinkludu iżda mhumiex limitati għal:
- id-disinn tat-tagħbija fil-lijofilizzatur għandu jiġi speċifikat u ddokumentat;
 - it-trasferiment ta' kontenituri parzjalment magħluqa lejn lijoofilizzatur għandu jsir f'kundizzjonijiet ta' grad A f'kull hin u mmanigġjat b'mod imfassal biex jimminimizza l-intervent dirett tal-operatur. Teknoloġiji bħal sistemi ta' conveyor jew sistemi ta' trasferiment portabbli (eż. karrijiet nodfa għat-trasferiment tal-arja, stazzjonijiet tax-xogħol unidirezżjonali portabbli tal-fluss tal-arja) għandhom jintużaw biex jiżguraw li tinżamm l-indafa tas-sistema użata għat-trasferiment tal-kontenituri parzjalment magħluqa. Alternattivament, meta appoġġat minn validazzjoni, trejs magħluqa fil-grad A u mhux miftuħa mill-ġdid filwaqt li fiż-żona tal-grad B jistgħu jintużaw biex jipproteġu kunjetti parzjalment magħluqa (eż. kaxxi magħluqa b'mod xieraq);
 - il-mudelli tal-fluss tal-arja ma għandhomx jiġu affettwati b'mod avvers mill-apparati tat-trasport u mill-ivventjar taż-żona tat-tagħbija;
 - kontenituri mhux issigillati (bħal kunjetti parzjalment magħluqa) għandhom jinżammu fil-kundizzjonijiet ta' grad A u għandhom normalment jiġu separati mill-operaturi permezz ta' teknoloġija ta' barriera fiżika jew kwalunkwe miżura xierqa oħra;
 - meta t-tpoġġija tat-tappijiet ma titlestix qabel il-ftuħ tal-kamra tal-lijoofilizzatur, il-prodott imneħhi mill-lijoofilizzatur għandu jibqa' fil-kundizzjonijiet tal-grad A matul l-immanigġjar sussegwenti;
 - l-ghodod użati waqt it-tagħbija u l-hatt tal-lijoofilizzatur (eż. trejs, boroż, apparati għat-tqeghid, pinzetti) għandhom ikunu sterili.
- VII.8. **Sistemi magħluqa**
- VII.8.1. L-użu ta' sistemi magħluqa jista' jnaqqas ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobika, partikolata u kimika mill-ambjent tal-madwar. Is-sistemi magħluqa għandhom ikunu mfassla biex inaqqsu l-htieġa għal manipulazzjonijiet manwali u r-riskji assoċjati.
- VII.8.2. Huwa kruċjali li tiġi żgurata l-isterilità tas-superfici kollha ta' kuntatt tal-prodott tas-sistemi magħluqa użati għall-ipproċessar asettiku. Għalhekk, it-tfassil u l-għażla ta' kwalunkwe sistema magħluqa użata għall-ipproċessar asettiku għandhom jiżguraw il-manutenzjoni tal-isterilità. Il-konnessjoni ta' tagħmir sterili (eż. tubi/pajpijiet) użat wara l-filtru finali tal-grad ta' sterilizzazzjoni għandu jiġi konness b'mod asettiku (eż. permezz ta' apparati ta' konnessjoni sterili intrinziċi).
- VII.8.3. Għandhom jiġu stabbiliti miżuri xierqa biex tiġi żgurata l-integrità tal-komponenti użati f'konnessjonijiet asettiki. Il-mezzi li bihom dan jinkiseb għandhom jiġu ddeterminati u indirizzati fl-istrategġija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni. B'mod partikolari, għandhom jitqiesu testijiet xierqa tal-integrità tas-sistema meta jkun hemm riskju li tiġi compromessa l-isterilità tal-prodott. Il-valutazzjoni tal-fornitur għandha tinkludi l-għbir ta' data fir-rigward ta' modalitajiet potenzjali ta' hsara li jistgħu jwasslu għal telf ta' sterilità tas-sistema.
- VII.8.4. L-ambjent tal-isfond li fih jinsabu s-sistemi magħluqa għandu jiġi ddeterminat wara li jitqiesu t-tfassil tas-sistema u l-proċessi mwettqa. Għall-ipproċessar asettiku u meta jkun hemm riskju li l-integrità tas-sistema tista' tiġi compromessa, is-sistema għandha titqiegħed fil-grad A. Jekk ikun jista' jintwera li s-sistema tibqa' integrali f'kull użu (eż. permezz ta' ttestjar u/jew monitoraġġ tal-pressjoni), tista' tintuża zona klassifikata aktar baxxa. Kwalunkwe trasferiment bejn żoni klassifikati għandu jiġi vvalutat bir-reqqa f'konformità mat-Taqsima III.2 ta' dan l-Anness. Meta s-sistema magħluqa tinfetħ (eż. għall-manutenzjoni ta' linja tal-manifattura bl-ingrossa), din għandha ssir f'żona klassifikata xierqa għall-materjali (eż. grad C għal proċessi ta' sterilizzazzjoni terminali, jew grad A għall-ipproċessar asettiku) jew tkun soġġetta għal aktar tindif u diżinfekzjoni (u sterilizzazzjoni fil-każ ta' proċessi asettiki).

VII.9. **Sistemi b'uzu uniku** ⁽³²⁾

- VII.9.1. Is-sistemi b'uzu uniku jistgħu jintużaw fil-manifattura ta' prodotti sterili bħala alternattiva għal tagħmir li jista' jerga' jintuża. Is-sistemi b'uzu uniku jkunu komponenti individwali jew ikunu magħmula minn diversi komponenti bħal boroż, filtri, tubi, konnetturi, valvi, fliexken tal-ħżin u sensuri. Is-sistemi b'uzu uniku għandhom jiffasslu biex inaqqsu l-htieġa għall-manipulazzjonijiet u l-kumplessità tal-interventi manwali.
- VII.9.2. Hemm xi riskji speċifiċi assoċjati mas-sistemi b'uzu uniku li għandhom jiġu vvalutati bħala parti mill-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni, inkluż iżda mhux limitat għal:
- l-interazzjoni bejn il-prodott u s-superfiċe ta' kuntatt tal-prodott (bħall-adsorbiment, jew sustanzi li jliissu ⁽³³⁾ u sustanzi estrattabbli ⁽³⁴⁾);
 - in-natura fragili tas-sistema meta mqabbla ma' sistemi fissi li jistgħu jerggħu jintużaw;
 - iż-żieda fl-għadd u l-kumplessità tal-operazzjonijiet manwali (inklużi l-ispezzjoni u l-immanigġjar tas-sistema) u l-konnessjonijiet magħmula;
 - il-kumplessità tal-assemblaġġ;
 - il-prestazzjoni tal-ittestjar tal-integrità ta' qabel u ta' wara l-użu għall-filtri tal-grad ta' sterilizzazzjoni;
 - ir-riskju ta' toqob u tnixxija;
 - il-potenzjal li tiġi kompromessa s-sistema fil-punt tal-ftuħ tal-imballaġġ ta' barra;
 - ir-riskju ta' kontaminazzjoni tal-partikoli.
- VII.9.3. Il-proċessi ta' sterilizzazzjoni għal sistemi b'uzu uniku għandhom jiġu vvalidati u muriġa li ma għandhom l-ebda impatt negattiv fuq il-prestazzjoni tas-sistema.
- VII.9.4. Il-valutazzjoni tal-fornituri ta' sistemi mhux riutilizzabbli inkluża l-sterilizzazzjoni hija kritika għall-għażla u l-użu ta' dawn is-sistemi. Għalhekk, għal sistemi sterili b'uzu uniku, il-verifika tal-assigurazzjoni tal-sterilità għandha titwettagħ bħala parti mill-kwalifika tal-fornitur u l-evidenza tal-sterilizzazzjoni ta' kull unità għandha tiġi kkontrollata mal-wasla.
- VII.9.5. L-adsorbiment u r-reattività tal-prodott b'superfiċi li jiġu f'kuntatt mal-prodott għandhom jiġu evalwati f'kundizzjonijiet ta' proċess.
- VII.9.6. Għandhom jiġu evalwati l-profil tas-sustanzi estrattabbli u li jistgħu jliissu tas-sistemi b'uzu uniku u kwalunkwe impatt fuq il-kwalità tal-prodott – speċjalment meta s-sistema tkun magħmula minn materjali bbażati fuq il-polimeri. Għandha titwettagħ valutazzjoni għal kull komponent biex tiġi evalwata d-data tal-profil tas-sustanzi estrattabbli. Għall-komponenti meqjusa li huma f'riskju għoli minn sustanzi li jliissu, inklużi dawk li jistgħu jassorbu materjali pproċessati jew dawk bi żminijiet estiżi ta' kuntatt mal-materjal, għandha titqies valutazzjoni tal-istudji dwar il-profil tas-sustanzi li jistgħu jliissu, inkluż tħassib dwar is-sikurezza. Meta jiġu applikati kundizzjonijiet ta' pproċessar simulati, dawn għandhom jirriflettu b'mod preċiż il-kundizzjonijiet reali tal-ipproċessar u jkunu bbażati fuq raġunament xjentifiku.

⁽³²⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "sistemi b'uzu uniku" tfisser sistemi li fihom il-komponenti ta' kuntatt tal-prodott jintużaw darba biss biex jissostitwixxu tagħmir li jista' jerga' jintuża bħal linji ta' trasferiment tal-azzar inossidabbli jew kontenituri ta' kwantitajiet kbar.

⁽³³⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "sustanzi li jliissu" tfisser entitajiet kimiċi li, f'kundizzjonijiet normali ta' użu jew ħżin, jemigraw mis-superfiċe ta' kuntatt tal-prodott tat-tagħmir jew tal-kontenituri tal-proċess għall-prodott jew għall-materjal li jkun qed jiġi pproċessat.

⁽³⁴⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "sustanzi estrattabbli" tfisser entitajiet kimiċi li jemigraw mis-superfiċe tat-tagħmir tal-proċess, meta esposti għal solvent xieraq f'kundizzjonijiet estremi, lejn il-prodott jew il-materjal li jkun qed jiġi pproċessat.

- VII.9.7. Is-sistemi b'użu uniku għandhom ikunu mfassla b'tali mod li jzommu l-integrità matul l-ipproċessar fil-kundizzjonijiet operattivi mahsuba. Trid tingħata attenzjoni għall-integrità strutturali tal-komponenti b'użu uniku biss meta dawn jistgħu jkunu esposti għal kundizzjonijiet estremi (eż. proċessi ta' ffrizar u ta' taħlil) matul l-ipproċessar jew it-trasport ta' rutina, inkluża l-verifika li l-apparati ta' konnessjoni sterili intrinżiċi (kemm issigillati bis-shana kif ukoll issigillati mekkanikament) jibqgħu integrali f'dawn il-kundizzjonijiet.
- VII.9.8. Għandhom jiġu stabbiliti u implimentati kriterji ta' aċċettazzjoni għal sistemi b'użu uniku li jikkorrispondu għar-riskji jew il-kritikalità tal-prodotti u l-proċessi tagħhom. Mal-wasla, kull biċċa ta' sistemi b'użu uniku għandha tiġi kkontrollata biex jiġi żgurat li dawn ikunu ġew manifatturati, forniti u kkonsenjati f'konformità mal-ispeċifikazzjoni approvata. Spezzjoni viżwali tal-imballaġġ ta' barra (eż. id-dehra tal-kartuna ta' barra, il-boroż tal-prodotti), l-istampar fuq it-tikketta, u r-rieżami tad-dokumenti mehmuża (eż. ċertifikat ta' konformità u prova ta' sterilizzazzjoni) għandhom jitwettqu u jiġu ddokumentati qabel l-użu.
- VII.9.9. L-operazzjonijiet kritiċi ta' mmanigġjar manwali ta' sistemi b'użu uniku bħall-assemblaġġ u l-konnessjonijiet għandhom ikunu soġġetti għal kontrolli xierqa u vverifikati matul is-simulazzjoni tal-proċess asettiku.

TAQSIMA VIII

MONITORAĠĠ AMBJENTALI U TAL-PROĊESS

VIII.1. Rekwiżiti ġenerali

- VIII.1.1. Kull sit għandu jkollu programm ta' monitoraġġ ambjentali u tal-proċess biex jimmonitorja l-kontrolli mfassla biex jimminimizzaw ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobika u partikolata. Il-programm, li għandu jifforma parti mill-istrategija ġenerali għall-kontroll tal-kontaminazzjoni, għandu tipikament jikkonsisti mill-elementi li ġejjin:
- il-monitoraġġ ambjentali – il-partikola totali;
 - il-monitoraġġ ambjentali u tal-persunal – il-partikola vijabbli;
 - it-temperatura, l-umdità relattiva u karatteristiċi speċifiċi oħra;
 - is-simulazzjoni ta' proċess asettiku (għal prodotti manifatturati b'mod asettiku biss).
- VIII.1.2. L-affidabbiltà ta' kull wiehed mill-elementi tas-sistema ta' monitoraġġ meta tittiehed waħedha hija limitata. Għalhekk, l-eżitu minn kull wiehed mill-elementi deskritti hawn fuq ma jistax jitqies – waħdu – bħala indikatur ta' asepsis. Madankollu, ir-riżultati mill-elementi kollha tal-programm jghinu biex jikkonfermaw l-affidabbiltà tat-tfassil, il-validazzjoni u t-thaddim tas-sistema mmonitorjata.
- VIII.1.3. L-informazzjoni mill-programm għandha tintuża għaċ-ċertifikazzjoni/għar-rilaxx tal-lott ta' rutina u għall-valutazzjoni peridika matul ir-rieżami jew l-investigazzjoni tal-proċess. Filwaqt li dan japplika kemm għall-sterilizzazzjoni terminali kif ukoll għall-proċessi asettiki, huwa rikonoxxut li l-kritikalità tal-impatt tista' tvarja skont it-tip tal-prodott u tal-proċess.

VIII.2. Monitoraġġ ambjentali u tal-proċess

- VIII.2.1. L-għan tal-programm ta' monitoraġġ ambjentali huwa doppju:
- li jipprovdri assigurazzjoni li kmamar nodfa u tagħmir tal-arja nadifa jkomplu jipprovdru ambjent ta' indafa xierqa tal-arja, f'konformità mar-rekwiżiti tat-tfassil u regolatorji;
 - li jidentifika b'mod effettiv id-devjazzjonijiet mil-limiti ambjentali, li - min-naha tagħhom - għandhom jiskattaw investigazzjoni u valutazzjoni tar-riskji għall-kwalità tal-prodott.

Il-valutazzjonijiet tar-riskju għandhom jitwettqu sabiex jiġi stabbilit programm komprensiv ta' monitoraġġ ambjentali, inklużi l-postijiet tal-kampjunar, il-frekwenza tal-monitoraġġ, il-metodi ta' monitoraġġ u l-kundizzjonijiet tal-inkubazzjoni (eż. il-hin, it-temperatura/i, il-kundizzjonijiet aerobiċi u/jew anaerobiċi). B'mod partikolari, il-valutazzjoni tar-riskju għandha tinkludi d-determinazzjoni ta' postijiet kritiċi ta' monitoraġġ, daww il-postijiet fejn l-preżenza ta' mikroorganizmi matul l-ipproċessar jista' jkollha impatt fuq il-kwalità tal-prodott (eż. grad A, żoni ta' pproċessar asettiku u ż-żoni tal-grad B li jinteraġixxu direttament maż-żona tal-grad A).

Il-valutazzjonijiet tar-riskju għandhom jitwettqu abbażi tal-karatteristiċi speċifiċi tal-inputs tal-proċess u tal-prodott finali, il-faċilità, it-tagħmir, il-kritikalità tal-proċessi u l-passi speċifiċi, l-operazzjonijiet involuti, id-data tal-monitoraġġ ta' rutina, id-data tal-monitoraġġ miksuba matul il-kwalifika u l-gharfien tal-flora mikrobika tipika iżolata mill-ambjent. Għarfien dettaljat ta' daww l-aspetti huwa għalhekk meħtieġ għall-istabbiliment tal-programm ta' monitoraġġ ambjentali. Għandha titqies wkoll informazzjoni rilevanti oħra bħal studji ta' viżwalizzazzjoni tal-arja.

Il-valutazzjonijiet tar-riskju għandhom jiġu rieżaminati regolament biex tiġi kkonfermata l-effettività tal-programm ta' monitoraġġ ambjentali tas-sit.

- VIII.2.2. Il-monitoraġġ ta' rutina tal-kmamar nodfa, tat-tagħmir tal-arja nadifa u tal-persunal għandu jitwettaq waqt it-thaddim matul l-istadji kritiċi kollha tal-ipproċessar, inkluż il-konfigurazzjoni tat-tagħmir.
- VIII.2.3. Karatteristiċi oħra, bħat-temperatura u l-umdità relattiva, għandhom jiġu kkontrollati f'firxiet li jallinjaw mar-rekwiżiti tal-prodott/tal-ipproċessar/tal-persunal u li jappoġġaw iż-żamma tal-istandards definiti tal-indafa (eż. grad A jew B).
- VIII.2.4. Il-monitoraġġ tal-grad A għandu juri iż-żamma tal-kundizzjonijiet tal-ipproċessar asettiku matul l-operazzjonijiet kritiċi. Il-monitoraġġ għandu jsir f'postijiet li jippreżentaw l-ogħla riskju ta' kontaminazzjoni għas-superfiċi tat-tagħmir sterili, għall-kontenituri, għas-sistemi tal-gheluq u għall-prodott. L-ghażla tal-postijiet ta' monitoraġġ u l-orjentazzjoni u l-pożizzjonament tal-apparati tal-kampjunar għandhom ikunu xierqa biex tinkiseb data affidabbli miż-żoni kritiċi.
- VIII.2.5. Il-metodi tal-kampjunar ma għandhomx joħolqu riskju ta' kontaminazzjoni għall-operazzjonijiet tal-manifattura.
- VIII.2.6. Għandhom jiġu stabbiliti livelli ta' allert u limiti ta' azzjoni xierqa għar-riżultati tal-monitoraġġ vijabbli u totali tal-partikoli. Il-limiti massimi totali ta' azzjoni tal-partikoli huma deskritti fit-Tabella 5 u l-limiti massimi vijabbli ta' azzjoni ta' partikoli huma deskritti fit-Tabella 6. Madankollu, jistgħu jkunu meħtieġa limiti ta' azzjoni aktar stretti abbażi tax-xejriet tad-data, in-natura tal-proċess jew kif determinat fl-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni. Kemm il-livelli vijabbli kif ukoll il-livelli ta' allert tal-partikoli totali għandhom jiġu stabbiliti abbażi tar-riżultati tat-testijiet tal-kwalifikazzjoni tal-kmamar nodfa u għandhom jiġu rieżaminati perjodikament abbażi ta' data kontinwa dwar ix-xejriet.
- VIII.2.7. Il-livelli ta' allert għall-grad A (il-partikoli totali biss) tal-grad B, tal-grad C u tal-grad D għandhom jiġu stabbiliti b'tali mod li jiġu identifikati u indirizzati xejriet avversi (eż. għadd ta' avvenimenti jew avvenimenti individwali li jindikaw deterjorament tal-kontroll ambjentali).
- VIII.2.8. Il-proċeduri ta' monitoraġġ għandhom jiddefinixxu l-approċċ għax-xejra. Ix-xejriet għandhom jinkludu, iżda mhumiex limitati għal:
 - għadd dejjem akbar ta' devjazzjonijiet mil-limiti ta' azzjoni jew mil-livelli ta' allert;
 - devjazzjonijiet konsekuttivi mil-livelli ta' allert;
 - devjazzjoni regolari iżda iżolata mil-limiti ta' azzjoni li jista' jkollhom kawża komuni (eż. devjazzjonijiet uniċi li dejjem isegwu manutenzjoni preventiva ppjanata);
 - bidliet fit-tip u l-ghadd ta' flora mikrobika u l-predominanza ta' organizmi speċifiċi. Għandha tingħata attenzjoni partikolari lill-organizmi rkuprati li jistgħu jindikaw telf ta' kontroll, deterjorament fl-indafa jew organizmi li jistgħu jkunu diffiċli biex jiġu kkontrollati bħal mikroorganizmi u forom li jiffurmaw l-ispori.

VIII.2.9. Il-monitoraġġ tal-kmamar nodfa tal-grad C u D waqt it-thaddim għandu jsir abbażi tad-data miġbura matul il-kwalifiki u d-data ta' rutina biex tkun tista' ssir analiżi effettiva tax-xejriet. Ir-rekwiżiti tal-livelli ta' allert u l-limiti ta' azzjoni se jiddependu fuq in-natura tal-operazzjonijiet imwettqa. Il-limiti ta' azzjoni jistgħu jkunu aktar stretti minn daww elenkati fit-Tabella 5 u fit-Tabella 6.

VIII.2.10. Jekk jinqabzu l-limiti ta' azzjoni, għandha tkun meħtieġa investigazzjoni tal-kawżi ewlenin, valutazzjoni tal-impatt potenzjali fuq il-prodott (inklużi lottijiet prodotti bejn il-monitoraġġ u r-rapportar) u l-implimentazzjoni ta' azzjonijiet korrettivi u preventivi (kif xieraq).

Jekk jinqabzu l-livelli ta' allert, valutazzjoni u segwitu huma obbligatorji, inkluża l-konsiderazzjoni ta' investigazzjoni u/jew azzjonijiet korrettivi biex jiġi evitat kwalunkwe deterjorament ulterjuri tal-ambjent.

Dan ta' hawn fuq għandu jiġi rifless fil-proċeduri operattivi.

VIII.3. Monitoraġġ ambjentali – partikoli totali

VIII.3.1. Għandu jiġi stabbilit programm totali ta' monitoraġġ tal-partikoli biex tinkiseb data għall-valutazzjoni tar-riskji potenzjali ta' kontaminazzjoni u biex tiġi żgurata l-manutenzjoni tal-ambjent għal operazzjonijiet sterili/asettiċi fi stat kwalifikat.

VIII.3.2. Il-limiti għall-monitoraġġ ambjentali tal-koncentrazzjoni tal-partikoli fl-arja għal kull zona gradata huma mogħtija fit-Tabella 5.

Tabella 5

Koncentrazzjoni massima totali permessa ta' partikoli għall-monitoraġġ.

Grad	Limiti massimi għall-partikoli totali $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limiti massimi għall-partikoli totali $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	wieqaf	waqt it-thaddim	wieqaf	waqt it-thaddim
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	mħux predefiniti ⁽¹⁾	29 300	mħux predefiniti ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Għall-grad D, il-limiti ta' waqt it-thaddim mħumiex predeterminati. Il-manifattur għandu jistabbilixxi limiti ta' waqt it-thaddim ibbażati fuq valutazzjoni tar-riskju u fuq data ta' rutina, meta applikabbli.

Nota 1: Il-limiti tal-partikoli mogħtija fit-tabella għall-istat "wieqaf" għandhom jinkisbu wara perjodu qasir ta' "tindif" definit matul il-kwalifika (valur ta' gwida ta' inqas minn 20 minuta) fi stat mingħajr ekwipaġġ, wara t-tlestija tal-operazzjonijiet.

Nota 2: L-indikazzjoni okkażjonali ta' għadd ta' partikoli makro, speċjalment $\geq 5 \mu\text{m}$, fi hdan il-grad A tista' titqies bħala għadd falz minhabba storbu elettroniku, daww estranju, telf ta' koinċidenza eċċ. Madankollu, għadd konsekuttiv jew regolari ta' livelli baxxi jista' jkun indikattiv ta' avveniment ta' kontaminazzjoni possibbli u għalhekk għandu jiġi investigat. Tali avvenimenti jistgħu jkunu indikattivi ta' hsara bikrija fis-sistema ta' filtrazzjoni tal-provvista tal-arja tal-kamra, hsara fit-tagħmir, jew jistgħu jkunu wkoll sinjal ta' prassi hżiena matul il-konfigurazzjoni tal-magna u t-thaddim ta' rutina.

VIII.3.3. Għall-grad A, il-monitoraġġ tal-partikoli għandu jsir għad-durata kollha tal-ipproċessar kritiku, inkluż l-assemblaġġ tat-tagħmir.

VIII.3.4. Iż-zona tal-grad A għandha tiġi mmonitorjata kontinwament (għall-partikoli $\geq 0,5 \mu\text{m}$ u $\geq 5 \mu\text{m}$) u b'rata tal-fluss tal-kampjun xierqa (mill-inqas 28 litru (1ft^3) fil-minuta) sabiex jinqabdu l-interventi kollha, l-avvenimenti tranzitorji u kwalunkwe deterjorament tas-sistema. Is-sistema għandha ta' spiss tikkorrelata kull riżultat ta' kampjun individwali ma' livelli ta' allert u limiti ta' azzjoni b'tali frekwenza li kwalunkwe devjazzjoni potenzjali tkun tista' tiġi identifikata u mwieġba f'waqtu. L-allarmi għandhom jiġu skattati jekk jinqabzu l-livelli ta' allert. Il-proċeduri għandhom jiddefinixxu l-azzjonijiet li għandhom jittiehdu b'reazzjoni għall-allarmi inkluża l-konsiderazzjoni ta' monitoraġġ mikrobiku addizzjonali.

- VIII.3.5. Huwa rrakkomandat li tintuża sistema simili għaż-żona tal-grad B għalkemm il-frekwenza tal-kampjun tista' titnaqqas. Iż-żona tal-grad B għandha tiġi mmonitorjata b'tali frekwenza u b'daqs xieraq tal-kampjun biex jiġi żgurat li l-programm jaqbad kwalunkwe żieda fil-livelli ta' kontaminazzjoni u deterjorament tas-sistema. Jekk jinqabzu l-livelli ta' allert, għandhom jiġu skattati l-allarmi.
- VIII.3.6. L-għażla tas-sistema ta' monitoraġġ għandha tqis kwalunkwe riskju pprezentat mill-materjali użati fl-operazzjoni tal-manifattura (eż. Dawk li jinvolvu organiżmi ħajjin, prodotti f'forma ta' trab jew radjofarmaċewtiċi) li jista' jwassal għal perikli bijoloġiċi, kimiċi jew tar-radjazzjoni.
- VIII.3.7. F'każ meta l-kontaminanti jkunu preżenti minhabba l-proċessi involuti u jistgħu potenzjalment jagħmlu hsara lill-apparat għall-għadd tal-partikoli jew jipprezentaw periklu (eż. Organiżmi ħajjin, prodotti f'forma ta' trab u perikli tar-radjazzjoni), il-frekwenza u l-istrategġija użati għandhom ikunu adegwati biex jiġi żgurat il-klassifikazzjoni ambjentali, kemm qabel kif ukoll wara l-esponiment għar-riskju. Għandha titqies żieda fil-monitoraġġ tal-partikoli vijabbli biex jiġi żgurat monitoraġġ komprensiv tal-proċess meta xieraq. Barra minn hekk, il-monitoraġġ għandu jitwettaq matul operazzjonijiet simulati f'intervalli xierqa. L-approċċ definit huwa parti mill-istrategġija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni.
- VIII.3.8. Id-daqs tal-kampjuni ta' monitoraġġ meħuda bl-użu ta' sistemi awtomatizzati normalment jiddependi fuq ir-rata ta' kampjunar tas-sistema użata. Mhuwix meħtieġ li l-volum tal-kampjun ikun l-istess bħal dak użat għall-klassifikazzjoni formali tal-kmamar nodfa u tat-tagħmir tal-arja nadifa. Il-volumi tal-kampjun tal-monitoraġġ għandhom jiġu ġġustifikati.

VIII.4. **Monitoraġġ ambjentali u tal-persunal – partikoli vijabbli**

- VIII.4.1. Monitoraġġ mikrobiku frekwenti bl-użu ta' tahlita ta' metodi bħal pjanci ta' sedimentazzjoni, kampjunar volumetrik tal-arja, kampjunar tal-ingwanti, tal-gagagi u tas-superfiċe (eż. Swabs u pjanci ta' kuntatt) għandu jkun meħtieġ meta jitwettqu operazzjonijiet asettiki. B'mod speċifiku:

- Għandu jsir monitoraġġ vijabbli tal-partikoli fil-kmamar nodfa meta ma jkunux qed isehħu operazzjonijiet normali tal-manifattura (eż. Wara d-diżinfekzzjoni, qabel il-bidu tal-manifattura, mat-tlestija tal-lott u wara perjodu ta' għeluq) u fi kmamar assoċjati li ma jkunux intużaw, sabiex jiġu identifikati incidenti potenzjali ta' kontaminazzjoni li jistgħu jaffettwaw il-kontrolli fil-kmamar nodfa. F'każ ta' incident, jistgħu jintużaw postijiet addizzjonali tal-kampjun bħala verifika tal-effettività ta' azzjoni korrettiva (eż. Tindif u diżinfekzzjoni).
- Għandu jsir monitoraġġ vijabbli kontinwu tal-arja fil-grad A (eż. Kampjunar tal-arja jew pjanci ta' sedimentazzjoni) għad-durata kollha tal-ipproċessar kritiku, inkluż l-assemblaġġ tat-tagħmir (konfigurazzjoni asettika) u l-ipproċessar kritiku. Għandu jitqies approċċ simili għall-kmamar nodfa tal-grad B ibbażat fuq ir-riskju ta' impatt fuq l-ipproċessar asettiku. Il-monitoraġġ għandu jitwettaq b'tali mod li l-interventi kollha, l-avvenimenti tranzitorji u kwalunkwe deterjorament tas-sistema jinqabdu u jiġi evitat kwalunkwe riskju kkawżat minn interventi tal-operazzjonijiet ta' monitoraġġ.

Il-metodu ta' kampjunar użat għandu jiġi ġġustifikat bħala parti mill-istrategġija ta' kontroll tal-kontaminazzjoni u jintwera li ma għandux impatt detrimentali fuq il-mudelli tal-fluss tal-arja tal-grad A u B. Is-superfiċi tal-kamra nadifa u tat-tagħmir għandhom jiġu mmonitorjati fi tmiem operazzjoni.

- VIII.4.2. Il-monitoraġġ tal-persunal għandu jitwettaq abbażi ta' valutazzjoni tar-riskju, li għandha tevalwa l-postijiet, it-tip u l-frekwenza tal-monitoraġġ abbażi tal-attivitàjiet imwettqa u l-prossimità għaż-żoni kritiċi. Il-monitoraġġ mikrobiku tal-persunal fiż-żoni tal-grad A u tal-grad B huwa essenzjali. Meta l-operazzjonijiet ikunu ta' natura manwali (eż. Tahlit jew mili asettiku), għandha ssir enfasi akbar fuq il-monitoraġġ mikrobiku tal-gagagi u l-miżuri ta' monitoraġġ implimentati għandhom jiġu ġġustifikati fl-istrategġija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni.

- VIII.4.3. Il-monitoraġġ għandu jinkludi l-kampjunar tal-persunal f'intervalli perjodiċi matul il-proċess. Il-kampjunar tal-persunal għandu jsir b'tali mod li ma jikkompromettix il-proċess. Għandha tinghata kunsiderazzjoni partikolari lill-monitoraġġ tal-persunal wara l-involvement f'interventi kritiċi (bħala minimu l-ingwanti, iżda jista' jkun mehtieg ukoll li partijiet ohra tal-ġagaga jiġu mmonitorjati kif applikabbli għall-proċess) u fuq kull hruġ mill-kamra nadifa tal-grad B (ingwanti u ġagaga).
- VIII.4.4. Meta l-monitoraġġ tal-ingwanti jitwettagħ wara interventi kritiċi, l-ingwanti ta' barra għandhom jiġu sostitwiti qabel il-kontinwazzjoni tal-attività. Meta l-monitoraġġ tal-ġagagi jkun mehtieg wara interventi kritiċi, il-ġagaga għandha tiġi sostitwita qabel attività ulterjuri fil-kamra nadifa.
- VIII.4.5. Sorveljanza regolari mill-unità tal-kwalità hija mehtieġa jekk il-monitoraġġ isir regolarment mill-persunal tal-manifattura.
- VIII.4.6. L-adozzjoni ta' sistemi ta' monitoraġġ alternattivi xierqa bħal metodi rapidi tista' titqies mill-manifatturi sabiex tithaffef id-detezzjoni ta' kwistjonijiet ta' kontaminazzjoni mikrobijoloġika u biex jitnaqqsu r-riskji għall-prodott. Dawn il-metodi ta' monitoraġġ mikrobiku rapidi u awtomatizzati jistghu jiġu adottati wara li l-validazzjoni tkun uriet l-ekwivalenza jew is-superjorità tagħhom għall-metodi stabbiliti.
- VIII.4.7. Għandhom ikunu fis-seħħ proċeduri għall-valutazzjoni u l-interpretazzjoni ta' azzjonijiet xierqa (meta mehtieg) fid-dawl tar-riżultati miksuba mill-kampjunar. Għandha tkun disponibbli data ta' sostenn għall-effiċjenza tal-irkupru tal-metodi ta' kampjunar magħżula. Il-limiti ta' azzjoni għall-kontaminazzjoni partikolata vijabbli huma murija fit-Tabella 6.

Tabella 6

Limiti massimi ta' azzjoni għall-kontaminazzjoni partikolata vijabbli

Grad	Kampjun tal-arja CFU /m ³	Pjanċi ta' sedimentazzjoni (dijametru 90 mm) CFU/4 sigħat ⁽¹⁾	Pjanċi ta' kuntatt (dijametru 55 mm), CFU/pjanċa ⁽²⁾	Marka tal-ingwanti, Inklużi 5 swaba' fuq iz-żewġ idejn CFU/ ingwanta
A	L-ebda tkabbir ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

⁽¹⁾ — Il-pjanċi ta' sedimentazzjoni għandhom jiġu esposti fiż-żoni tal-grad A u B għad-durata tal-operazzjonijiet (inkluż il-konfigurazzjoni tat-tagħmir) u jinbidlu kif mehtieg wara massimu ta' 4 sigħat (il-hin tal-esponiment għandu jkun ibbażat fuq il-validazzjoni inklużi l-istudji ta' rkupru u ma għandu jkollu l-ebda effett negattiv fuq l-adekwatezza tal-media użati).

— Għaž-żoni tal-grad C u D, il-hin tal-esponiment (b'massimu ta' 4 sigħat) u l-frekwenza għandhom ikunu bbażati fuq il-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità.

— Il-pjanċi individwali ta' sedimentazzjoni jistghu jiġu esposti għal inqas minn 4 sigħat.

⁽²⁾ Il-limiti tal-pjanċi ta' kuntatt japplikaw għas-superfiċi tat-tagħmir, tal-kmamar u tal-ġagagi fiż-żoni tal-grad A u tal-grad B. Il-monitoraġġ ta' rutina tal-ġagagi normalment ma jkunx mehtieg għaž-żoni tal-grad C u D, skont il-funzjoni tagħhom.

⁽³⁾ Għall-grad A, kull tkabbir għandu jiskatta investigazzjoni.

Nota 1: It-tipi ta' metodi ta' monitoraġġ elenkati fit-tabella ta' hawn fuq huma eżempji u jistghu jintużaw metodi ohra dment li jkunu kapaci jipprovdu informazzjoni tul il-proċess kritiku kollu fejn il-prodott jista' jkun ikkontaminat (eż. il-konfigurazzjoni tal-linja asettika, l-ipproċessar asettiku, il-mili u t-tagħbija tal-lifofilizzatur).

Nota 2: Il-limiti huma applikati bl-użu tas-CFU fid-dokument kollu. Jekk jintużaw teknoloġiji differenti jew ġodda li jippreżentaw riżultati b'mod differenti mis-CFU, il-manifattur għandu jiġġustifika xjentifikament il-limiti applikati u meta possibbli jikkorrelatahom mas-CFU.

VIII.4.8. Il-mikroorganizmi misjuba fiż-żoni tal-grad A u tal-grad B għandhom jiġu identifikati sal-livell tal-ispeċi u l-impatt potenzjali ta' dawn il-mikroorganizmi fuq il-kwalità tal-prodott (għal kull lott implikat) u l-istat generali tal-kontroll għandu jiġi evalwat. L-identifikazzjoni tal-mikroorganizmi misjuba fiż-żoni tal-grad C u D għandha titqies, kif xieraq, bħala parti mill-istrategija ta' kontroll tal-kontaminazzjoni (pereżempju meta jinqabżu l-limiti ta' azzjoni jew il-livelli ta' allert) jew wara l-iżolament ta' organizmi li jistgħu jindikaw telf ta' kontroll jew deterjorament fl-indafa, jew l-iżolament ta' organizmi li jista' jkun diffiċli li jiġu kkontrollati bħal mikroorganizmi u forom li jifformaw l-ispori u bi frekwenza suffiċjenti biex jinżamm fehim attwali tal-flora tipika ta' dawn iż-żoni.

VIII.5. **Simulazzjoni tal-proċess asettiku (magħrufa wkoll bħala mili tal-media) ⁽³⁵⁾**

VIII.5.1. Il-verifika perijodika tal-effettività tal-kontrolli fis-seħh għall-ipproċessar asettiku għandha tinkludi simulazzjoni tal-proċess asettiku bl-użu ta' media sterili tan-nutrijenti u/jew surrogat minflok il-prodott. L-għażla tal-media tan-nutrijenti u/jew tas-surrogat għandha ssir abbażi tal-kapaċità tal-media u/jew tas-surrogat li jimitaw il-karatteristiċi fiżiċi tal-prodott li jgħolqu riskju għall-isterilità tal-prodott matul il-proċess asettiku. Meta l-istadji tal-ipproċessar jista' jkollhom impatt indirett fuq il-vijabbiltà ta' kwalunkwe kontaminazzjoni mikrobika introdotta, (eż. semisolidi prodotti asetikament, trabijiet, materjali solidi, mikrosferi, liposomi u formulazzjonijiet oħra fejn il-prodott jitekessah, jissahhan jew jiġi lijofilizzat), għandhom jiġu żviluppati proċeduri alternattivi li jirrappreżentaw l-operazzjonijiet kemm jista' jkun mill-qrib. Meta materjali surrogati, bħal buffers, jintużaw f'partijiet tas-simulazzjoni tal-proċess asettiku, il-materjal surrogat ma għandux jimpedixxi t-tkabbir ta' kwalunkwe kontaminazzjoni potenzjali.

Is-simulazzjoni tal-proċess asettiku mhijiex il-mezz primarju biex jiġi vvalidat il-proċess asettiku jew l-aspetti tal-proċess asettiku. L-effettività tal-proċess asettiku għandha tiġi ddeterminata permezz tat-tfassil tal-proċess u l-kontrolli tal-proċess, it-taħriġ, u l-evalwazzjoni tad-data ta' monitoraġġ.

VIII.5.2. Is-simulazzjoni tal-proċess asettiku għandha timita kemm jista' jkun il-proċess tal-manifattura asettika ta' rutina u tinkludi l-passi kritiċi kollha tal-manifattura, speċifikament:

- (a) is-simulazzjoni tal-proċess asettiku għandha tivvaluta l-operazzjonijiet asettiċi kollha mwettqa wara ċ-ċikli ta' sterilizzazzjoni u dekontaminazzjoni tal-materjali użati fil-proċess sal-punt fejn il-kontenitur ikun issiġillat;
- (b) għal formulazzjonijiet mhux iffiltrati, għandhom jiġu vvalutati kwalunkwe passi asettiċi addizzjonali;
- (c) meta l-manifattura asettika ssir f'atmosfera inerta, il-gass inerti għandu jiġi sostitwit bl-arja fis-simulazzjoni tal-proċess sakemm ma tkunx maħsuba simulazzjoni anaerobika;
- (d) proċessi li jehtieġu ż-żieda ta' trabijiet sterili għandhom jużaw materjal surrogat aċċettabbli fl-istess kontenituri bħal daww użati fil-proċess li jkun qed jiġi evalwat;
- (e) għandhom jiġu evitati simulazzjonijiet separati ta' operazzjonijiet ta' unità individwali (eż. proċessi li jinvolvu t-tnixxif, it-taħlit, it-thin u s-suddiviżjoni ta' trab sterili). Kwalunkwe użu ta' simulazzjonijiet individwali għandu jkun appoġġat minn ġustifikazzjoni dokumentata u jiżgura li s-somma totali tas-simulazzjonijiet individwali tkompli tkopri bis-shif il-proċess kollu;
- (f) il-proċedura ta' simulazzjoni tal-proċess għall-prodotti lijofilizzati għandha tirrappreżenta l-katina kollha tal-ipproċessar asettiku inkluż il-mili, it-trasport, it-tagħbija, durata rappreżentattiva tal-abitazzjoni tal-kamra, il-hatt u l-issiġillar taht kundizzjonijiet speċifikati, dokumentati u ġġustifikati li jirrappreżentaw il-parametri operattivi tal-agħar każ;

⁽³⁵⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "simulazzjoni tal-proċess asettiku" tfisser is-simulazzjoni tal-proċess tal-manifattura asettiku kollu biex jiġi vverifikat jekk il-proċess huwiex adegwat biex jiżgura l-isterilità/jipprevjeni l-kontaminazzjoni matul il-produzzjoni. Dan jinkludi l-operazzjonijiet kollha assoċjati mal-manifattura ta' rutina, bħall-assemblaġġ tat-tagħmir, il-formulazzjoni, il-mili, il-lijofilizzazzjoni u l-proċess tal-issiġillar kif meħtieġ.

- (g) is-simulazzjoni tal-proċess tal-lijofilizzazzjoni għandha timita l-aspetti kollha tal-proċess, hief dawk li jistgħu jaffettwaw il-vijabbiltà jew l-irkupru tal-kontaminanti. Pereżempju, it-toghlija jew l-iffriżar reali tas-soluzzjoni għandhom jiġu evitati. Il-fatturi li għandhom jitqiesu fid-determinazzjoni tat-tfassil tas-simulazzjoni tal-proċess asettiku jinkludu, meta applikabbli:
- l-użu tal-arja biex jinkiser il-vakwu minflok in-nitroġenu jew gassijiet oħra tal-proċess;
 - ir-replikazzjoni tal-intervall massimu bejn l-isterilizzazzjoni tal-lijofilizzatur u l-użu tiegħu;
 - ir-replikazzjoni tal-perjodu massimu ta' żmien bejn il-filtrazzjoni u l-lijofilizzazzjoni;
 - l-aspetti kwantitattivi tal-aġar sitwazzjonijiet possibbli, eż. it-tagħbija tal-akbar numru ta' trejs, ir-replikazzjoni tal-itwal durata tat-tagħbija meta il-kamra tkun miftuħa għall-ambjent.
- VIII.5.3. Is-simulazzjoni tal-proċess asettiku għandha tqis il-manipulazzjonijiet u l-interventi asettiki magħrufa li jseħhu matul il-produzzjoni normali kif ukoll l-aġar sitwazzjonijiet possibbli, kif ukoll dawn li ġejjin:
- (a) l-interventi inerenti u korrettivi rappreżentattivi tal-proċess ta' rutina għandhom jitwettqu b'mod u b'frekwenza simili għal dawk matul il-proċess asettiku ta' rutina;
 - (b) l-inkluzjoni u l-frekwenza tal-interventi fis-simulazzjoni tal-proċess asettiku għandhom ikunu bbażati fuq ir-riskji vvalutati għall-isterilità tal-prodott.
- VIII.5.4. Is-simulazzjoni tal-proċess asettiku ma għandhiex tintuża biex tiġġustifika prattiki li jgħolqu riskji ta' kontaminazzjoni bla bżonn.
- VIII.5.5. L-elementi li ġejjin huma rilevanti għall-iżvilupp tal-pjan ta' simulazzjoni tal-proċess asettiku:
- (a) l-identifikazzjoni tal-kundizzjonijiet tal-aġar xenarju li jkopru l-varjabbli rilevanti, bħad-daqs tal-kontenitur u l-veloċità tal-linja, u l-impatt tagħhom fuq il-proċess. L-eżitu tal-valutazzjoni għandu jiġġustifika l-varjabbli magħżula;
 - (b) l-identifikazzjoni tad-daqsijiet rappreżentattivi tal-kombinazzjonijiet tal-kontenituri/tas-sistemi tal-gheluq li għandhom jintużaw għall-validazzjoni. Approċċ tal-bracketing jew tal-matrixing jista' jitqies għall-validazzjoni tal-istess konfigurazzjoni ta' kontenitur/sistema tal-gheluq għal prodotti differenti fejn l-ekwivalenza tal-proċess tkun ġustifikata xjentifikament;
 - (c) l-identifikazzjoni tal-hinijiet massimi permessi għaž-żamma tal-prodott u għat-tagħmir espost matul il-proċess asettiku;
 - (d) l-identifikazzjoni tal-volum mimli għal kull kontenitur, li għandu jkun suffiċjenti biex jiżgura li l-media jagħmlu kuntatt mat-tagħmir u mas-superfici tal-komponenti kollha li jistgħu jikkontaminaw il-prodott direttament. Il-volum użat għandu jipprovi wkoll spazju vojta fuqani suffiċjenti biex jappoġġa t-tkabbir mikrobiku potenzjali u jiżgura li t-turbidità tkun tista' tiġi identifikata matul l-ispezzjoni;
 - (e) is-sostituzzjoni ta' kwalunkwe gass inerti użat fil-proċess tal-manifattura asettika ta' rutina bl-arja, sakemm ma tkunx maħsuba simulazzjoni anaerobika. F'dan il-każ, l-inkluzjoni ta' simulazzjonijiet anaerobiċi okkażjonali bħala parti mill-istrategġija ġenerali ta' validazzjoni għandha titqies bħala xierqa;
 - (f) il-media tan-nutrijenti magħżul għandu jkun kapaci jkabbar grupp magħżul ta' mikroorganiziemi ta' referenza kif deskritt mill-farmakopea rilevanti u l-iżolati lokali rappreżentattivi b'mod xieraq ⁽³⁶⁾;
 - (g) il-metodu ta' detezzjoni tal-kontaminazzjoni mikrobika għandu jkun iġġustifikat xjentifikament biex jiġi żgurat li l-kontaminazzjoni tiġi identifikata b'mod affidabbli;

⁽³⁶⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "iżolati lokali" tfisser mikroorganiziemi rappreżentattivi b'mod xieraq tas-sit li spiss jiġu rkuprati permezz ta' monitoraġġ ambjentali fiż-żona/żoni kklassifikati speċjalment iż-żoni tal-grad A u B, il-monitoraġġ tal-persunal jew ir-riżultati pożittivi tat-testijiet tal-isterilità.

- (h) is-simulazzjoni tal-proċess għandha tkun ta' durata suffiċjenti biex tikkontesta l-proċess, l-operaturi li jwettqu interventi, il-bidliet fix-xift u l-adegwatezza tal-ambjent tal-ipproċessar;
- (i) meta l-manifattur jopera xiftijiet differenti jew estizi, is-simulazzjoni tal-proċess asettiku għandha tkun imfassla biex taqbad fatturi speċifiċi għal daww ix-xiftijiet li jistgħu jgħallqu riskju għall-isterilità tal-prodott, pereżempju d-durata massima li għaliha operatur jista' jkun preżenti fil-kamra nadifa;
- (j) is-simulazzjoni ta' interruzzjonijiet asettiki normali tal-manifattura meta l-proċess ikun wieqaf (eż. tibdil fix-xift, iċċarġjar mill-ġdid tal-bastimenti tad-distribuzzjoni, introduzzjoni ta' tagħmir addizzjonali);
- (k) l-iżguraw li l-monitoraġġ ambjentali jitwettaq kif meħtieġ għall-produzzjoni ta' rutina u matul id-durata kollha tas-simulazzjoni tal-proċess;
- (l) meta ssehh il-manifattura tal-kampanji, bħal fl-użu ta' teknoloġiji tal-barriera jew il-manifattura ta' sustanzi attivi sterili, għandha tingħata kunsiderazzjoni lit-tfassil u t-twettiq tas-simulazzjoni tal-proċess sabiex tissimula r-riskji assoċjati kemm mal-bidu kif ukoll mat-tmiem tal-kampanja u turi li d-durata tal-kampanja ma toħloq l-ebda riskju;
- (m) il-prestazzjoni ta' "tmiem il-produzzjoni jew simulazzjoni tal-proċess asettiku tal-kampanja" tista' tintuża bħala assigurarazzjoni addizzjonali; madankollu, approċċ bħal dan ma jistax jissostitwixxi s-simulazzjoni ta' proċess asettiku ta' rutina.

VIII.5.6. Għal sustanzi attivi sterili, id-daqs tal-lott għandu jkun kbir biżżejjed biex jirrappreżenta l-operazzjoni ta' rutina, jissimula l-operazzjoni fl-aġar każ, u jkopri s-superfiċi kollha li jistgħu jiġu f'kontatt mal-prodott sterili. Barra minn hekk, il-materjali simulati kollha (surrogati jew medium ta' tkabbir) għandhom ikunu soġġetti għal evalwazzjoni mikrobika. Il-materjali ta' simulazzjoni għandhom ikunu suffiċjenti biex jiżguraw ir-robustezza tal-evalwazzjoni tal-proċess li jkun qed jiġi simulat u ma għandhomx jikkompromettu l-irkupru tal-mikroorganizmi.

VIII.5.7. Is-simulazzjoni tal-proċess asettiku għandha titwettaq bħala parti mill-validazzjoni inizjali, b'mill-inqas tliet testijiet ta' simulazzjoni sodisfaċenti konsekuttivi li jkopru x-xiftijiet tax-xogħol kollha li l-proċess asettiku jista' jsehh fihom. Barra minn hekk, simulazzjoni ta' proċess asettiku hija obbligatorja wkoll wara kwalunkwe modifika sinifikanti fil-prassi operazzjonali, fil-facilitajiet, fis-servizzi jew fit-tagħmir li jista' jkollha impatt fuq l-assigurarazzjoni tal-isterilità tal-prodott (eż. modifika fis-sistema tal-HVAC, it-tagħmir, il-bidliet fil-proċess, l-għadd ta' xiftijiet jew l-għadd ta' persunal, jew wara li tingħalaq facilità kbira). Barra minn hekk, simulazzjoni ta' proċess asettiku (validazzjoni mill-ġdid perijodika) normalment għandha tiġi ripetuta darbtejn fis-sena (bejn wiehded u ieħor kull 6 xhur) għal kull proċess asettiku, għal kull linja tal-mili u għal kull xift. Kull operatur għandu jipparteċipa f'mill-inqas simulazzjoni waħda ta' proċess asettiku ta' suċċess kull sena. Għandu jitqies it-twettiq ta' simulazzjoni ta' proċess asettiku wara l-aħħar lott qabel l-għeluq, qabel perijodi twal ta' inattività jew qabel id-dekummissjonar (*jigifieri* t-tnehhija definittiva mill-proċess tal-manifattura) jew ir-rilokazzjoni ta' linja.

VIII.5.8. Meta ssehh operazzjoni manwali (eż. taħlit jew mili asettiku), kull tip ta' kontenitur, sistema tal-għeluq tal-kontenitur u linja tat-tagħmir għandhom inizjalment jiġu vvalidati b'kull operatur li jipparteċipa f'mill-inqas 3 simulazzjoni ta' proċess asettiku konsekuttivi ta' suċċess u vvalidati mill-ġdid b'simulazzjoni waħda ta' proċess asettiku bejn wiehded u ieħor kull 6 xhur għal kull operatur. Id-daqs tal-lott ta' simulazzjoni tal-proċess asettiku għandu jimita dak użat fil-proċess tal-manifattura asettika ta' rutina.

VIII.5.9. L-għadd ta' unitajiet ipproċessati (mimlijin) għas-simulazzjoni tal-proċess asettiku għandu jkun suffiċjenti biex jissimula b'mod effettiv l-attivitajiet kollha li huma rappreżentattivi tal-proċess tal-manifattura asettika. Il-ġustifikazzjoni għall-għadd ta' unitajiet li għandhom jimtlew għandha tiġi indirizzata bħala parti mill-istrategija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni. Tipikament, għandhom jimtlew minimu ta' 5 000 sa 10 000 unità. Għal lottijiet żgħar (eż. daww taht 1-5 000 unità), l-għadd ta' kontenituri għas-simulazzjoni tal-proċess asettiku għandu jkun mill-inqas daww id-daqs tal-lott tal-produzzjoni.

- VIII.5.10. L-unitajiet ta' simulazzjoni tal-proċess asettiku mimlijin għandhom jitheżżu, jiddawru jew jinqalbu qabel l-inkubazzjoni biex jiġi żgurat il-kuntatt tal-media mas-superfici interni kollha fil-kontenitur. L-unitajiet integrali kollha mis-simulazzjoni tal-proċess asettiku għandhom jiġu inkubati u evalwati, inklużi unitajiet b'difetti mingħajr impatt kritiku fuq l-integrità tal-kontenitur (eż. dawk b'difetti kozmetiċi) jew dawk li għaddew minn verifiki tal-kontrolli mhux distruttivi waqt il-proċess.

Jekk l-unitajiet jintremew matul is-simulazzjoni tal-proċess u ma jiġux inkubati, dawk għandhom ikunu komparabbli mal-unitajiet mormija matul mili ta' rutina, u biss jekk il-proċeduri operattivi standard applikabbli għall-produzzjoni jispeċifikaw li l-unitajiet iridu jitnehhew taht l-istess ċirkostanzi (jiġifieri t-tip ta' intervent, il-post tal-linja, l-għadd speċifiku ta' unitajiet imnehhija). Taht l-ebda ċirkostanza ma jistgħu jitnehhew aktar unitajiet matul intervent ta' mili tal-media milli waqt ċiklu ta' produzzjoni. Eżempji jistgħu jinkludu dawk li għandhom jintremew matul il-produzzjoni ta' rutina wara l-proċess tal-konfigurazzjoni jew wara tip speċifiku ta' intervent.

- VIII.5.11. Meta l-proċess tal-manifattura jinkludi materjali li huma f'kuntatt mas-superfici tal-prodott iżda li mbagħad jintremew (eż. l-ifflassjar tal-prodott), il-materjal mormi għandu jiġi simulat b'media tan-nutrijenti u jiġi inkubat b'hal part mis-simulazzjoni tal-proċess asettiku, sakemm ma jkunx jista' jintwera b'mod ċar li dan il-proċess ta' skart ma għandux impatt fuq l-isterilità tal-prodott.

- VIII.5.12. L-unitajiet ta' simulazzjoni tal-proċess asettiku mimlijin għandhom jiġu inkubati f'kontenitur ċar biex tiġi żgurata detezzjoni viżwali tat-tkabbir mikrobiku. Meta l-kontenitur tal-prodott ma jkunx ċar (eż. hġieg kulur l-ambra, plastik opak), kontenituri ċari ta' konfigurazzjoni identika jistgħu jiġu sostitwiti biex jgħinu fid-detezzjoni tal-kontaminazzjoni. Meta kontenitur ċar ta' konfigurazzjoni identika ma jkunx jista' jiġi sostitwit, għandu jiġi żviluppat u vvalidat metodu xieraq għad-detezzjoni tat-tkabbir mikrobiku. Il-mikroorganizmi iżolati minn unitajiet ikkontaminati għandhom jiġu identifikati sal-livell tal-ispeċi meta possibbli, biex jgħinu fid-determinazzjoni tas-sors probabbli tal-kontaminant.

- VIII.5.13. L-unitajiet ta' simulazzjoni tal-proċess asettiku mimlijin għandhom jiġu inkubati mingħajr dewmien bla bżonn biex jinkiseb l-ahjar irkupru possibbli tal-kontaminazzjoni potenzjali. L-għażla tal-kundizzjonijiet ta' inkubazzjoni u d-durata għandhom ikunu ġġustifikati xjentifikament u vvalidati biex jipprovdur livell xieraq ta' sensitività għad-detezzjoni tal-kontaminazzjoni mikrobika.

- VIII.5.14. Mat-tlestija tal-inkubazzjoni, l-unitajiet ta' simulazzjoni tal-proċess asettiku mimlijin għandhom jiġu spezzjonati minn persunal li jkun gie mharreġ u kkwalifikat kif xieraq għad-detezzjoni tal-kontaminazzjoni mikrobijoloġika. Tali spezzjoni għandha titwettaq f'kundizzjonijiet li jiffaċilitaw l-identifikazzjoni ta' kwalunkwe kontaminazzjoni mikrobika. Barra minn hekk, il-kampjuni tal-unitajiet mimlija għandhom jgħaddu minn kontroll pożittiv permezz ta' inokulazzjoni b'firxa xierqa ta' organizmi ta' referenza u iżolati lokali rappreżentattivi b'mod xieraq.

- VIII.5.15. Il-mira hija li ma jkun hemm l-ebda tkabbir. Kwalunkwe unità kkontaminata għandha titqies b'hal simulazzjoni ta' proċess asettiku li ma rnexxiex u għandhom jittiehdu l-azzjonijiet li ġejjin:

- investigazzjoni biex tiġi ddeterminata l-aktar kawża/i ewlenija/ewlenin probabbli;
- id-determinazzjoni u l-implimentazzjoni ta' miżuri korrettivi xierqa;
- għadd suffiċjenti ta' simulazzjonijiet ta' proċessi asettiki konsekuttivi b'suċċess (normalment minimu ta' 3) għandhom jitwettqu sabiex jintwera li l-proċess gie rritornat għal stat ta' kontroll;
- għandu jsir rieżami fil-pront tar-rekords xierqa kollha relatati mal-produzzjoni asettika mill-ahħar simulazzjoni b'suċċess tal-proċess asettiku. L-eżitu tar-rieżami għandu jinkludi valutazzjoni tar-riskju tal-ksur potenzjali flottijiet manifatturati mill-ahħar simulazzjoni ta' proċess asettiku ta' suċċess. Barra minn hekk, il-lottijiet l-oħra kollha mhux rilaxxati fis-suq għandhom jiġu inklużi fl-ambitu tal-investigazzjoni. Kwalunkwe deċiżjoni rigward l-istatus ta' rilaxx tagħhom għandha tqis l-eżitu tal-investigazzjoni;
- il-prodotti kollha li ġew manifatturati fuq linja wara falliment ta' simulazzjoni tal-proċess għandhom jitqieghdu fi kwarantina sakemm tkun sehhet riżoluzzjoni b'suċċess tal-falliment tas-simulazzjoni tal-proċess;

- (f) meta l-investigazzjoni tal-kawża ewlenija tindika li l-falliment kien relatat mal-attività tal-operatur, għandhom jittiehdu azzjonijiet biex jiġu limitati l-attivitàjiet tal-operatur involut, sakemm jitharrġu mill-ġdid u kwalifikati mill-ġdid;
- (g) il-produzzjoni għandha terġa' tibda biss wara t-tlestija ta' validazzjoni mill-ġdid b'suċċess.

- VIII.5.16. Is-sessjonijiet kollha ta' simulazzjoni tal-proċess asettiku għandhom jiġu ddokumentati bis-sħiħ u jinkludu rikonċiljazzjoni tal-unitajiet ipproċessati (eż. unitajiet mimlija, inkubati u mhux inkubati). Ġustifikazzjoni għall-unitajiet mimlija u mhux inkubati għandha tiġi inkluża fid-dokumentazzjoni. L-interventi kollha mwettqa matul is-simulazzjoni tal-proċess asettiku għandhom jiġu rreġistrati, inkluż il-hin tal-bidu u tat-tmim ta' kull intervent u l-persuna/i involuta/i. Id-data kollha tal-monitoraġġ mikrobiku kif ukoll data oħra tal-ittestjar għandhom jiġu rreġistrati fir-rekord tal-lott tas-simulazzjoni tal-proċess asettiku.
- VIII.5.17. Prova ta' simulazzjoni ta' proċess asettiku għandha titwaqqaf biss f'ċirkostanzi li fihom il-proċeduri bil-miktub jirrikjedu li l-lottijiet kummerċjali jiġu mmanigġjati bl-istess mod. Għandha ssir investigazzjoni u tiġi ddokumentata f'tali każijiet.
- VIII.5.18. Il-validazzjoni tal-proċess asettiku għandha tiġi ripetuta meta l-proċess asettiku speċifiku ma jkunx ilu jithaddem għal perjodu ta' żmien estiz jew meta jkun hemm bidla fil-proċess, fit-tagħmir, fil-proċeduri jew fl-ambjent li għandha l-potenzjal li taffettwa l-proċess asettiku, jew meta jiżdiedu kontenituri godda tal-prodott jew kombinazzjonijiet godda ta' sistemi tal-gheluq tal-kontenitur.

TAQSIMA IX

KONTROLL TAL-KWALITÀ

- IX.1. Għandu jkun hemm persunal disponibbli b'taħriġ u esperjenza xierqa fil-mikrobijoloġija, l-assigurazzjoni tal-isterilità u l-gharfien tal-proċessi biex jappoġġa t-tfassil tal-attivitàjiet tal-manifattura, ir-reġim ta' monitoraġġ ambjentali u kwalunkwe investigazzjoni li tivvaluta l-impatt ta' avvenimenti mikrobijoloġikament marbuta mas-sikurezza tal-prodott sterili.
- IX.2. L-ispeċifikazzjonijiet għall-materja prima, għall-komponenti u għall-prodotti għandhom jinkludu rekwiżiti għal-limiti tal-mikrobi, tal-partikolati u tal-endotossini/piroġeni meta jitqiesu mehtieġa filwaqt li titqies id-data tal-monitoraġġ u l-istrategija ġenerali għall-kontroll tal-kontaminazzjoni.
- IX.3. L-assaġġ tal-livell mikrobiku għandu jsir fuq kull lott kemm għall-prodott mimli b'mod asettiku kif ukoll għall-prodotti sterilizzati terminalment u r-riżultati għandhom jitqiesu b'hal parti mir-rieżami finali tal-lott. Il-limiti għall-livell mikrobiku immedjatament qabel il-filtru finali tal-grad ta' sterilizzazzjoni jew il-proċess terminali ta' sterilizzazzjoni għandhom jiġu stabbiliti wara li titqies l-efċjenza tal-metodu li għandu jintuża. Il-kampjuni għandhom jittiehdu b'hal rappreżentattivi tal-agħar xenarju possibbli (eż. fi tmiem il-hin taż-żamma). Meta l-parametri ta' sterilizzazzjoni overkill⁽³⁷⁾ jiġu stabbiliti għal prodotti sterilizzati terminalment, il-livell mikrobiku għandu jiġi mmonitorjat f'intervalli skedati xierqa.
- IX.4. Għall-prodotti awtorizzati għar-rilaxx parametrik, għandu jiġi żviluppat programm ta' monitoraġġ tal-livell mikrobiku ta' sostenn qabel l-isterilizzazzjoni għall-prodott mimli qabel ma jibda ċ-ċiklu ta' sterilizzazzjoni u għandu jitwettagħ l-assaġġ tal-livell mikrobiku għal kull lott. Il-postijiet tal-kampjunar tal-unitajiet mimlija qabel l-isterilizzazzjoni għandhom ikunu bbażati fuq l-agħar xenarju possibbli u jkunu rappreżentattivi tal-lott. Kwalunkwe organizzmu li jinstab matul l-ittestjar tal-livell mikrobiku għandu jiġi identifikat u l-impatt tiegħu fuq l-effettività tal-proċess ta' sterilizzazzjoni għandu jiġi ddeterminat. Meta xieraq, il-livell tal-endotossini/piroġeni għandu jiġi mmonitorjat ukoll.
- IX.5. It-test tal-isterilità applikat għall-prodott lest għandu jiġi vvalidat għall-prodott ikkonċernat. Dan it-test huwa biss l-aħħar wieħed f'serje ta' miżuri kritiċi ta' kontroll li permezz tagħhom tiġi żgurata l-isterilità u ma jistax jintuża biex tiġi żgurata l-isterilità ta' prodott li ma jissodisfax il-parametri rilevanti tat-tfassil, proċedurali jew ta' validazzjoni.

⁽³⁷⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "sterilizzazzjoni overkill" tfisser proċess li huwa suffiċjenti biex jipprovdi mill-inqas tnaqqis ta' $12 \log_{10}$ ta' mikroorganizmi li għandhom valur D minimu ta' minuta.

- IX.6. It-test tal-isterilità għandu jsir f'kundizzjonijiet asettici. Barra minn hekk, il-kampjuni meħuda għall-ittestjar tal-isterilità għandhom ikunu rappreżentattivi tal-lott kollu iżda għandhom b'mod partikolari jinkludu kampjuni meħuda minn partijiet tal-lott meqjusa li huma l-aktar f'riskju ta' kontaminazzjoni, pereżempju:
- għall-prodotti li jkunu mtlew b'mod asettiku, il-kampjuni għandhom jinkludu kontenituri mimlija fil-bidu u fit-tmiem tal-lott. It-teħid ta' kampjuni addizzjonali għandu jittqies abbażi tar-riskju (eż. wara interventi kritiċi);
 - għall-prodotti li jkunu ġew sterilizzati bis-shana fil-kontenituri finali tagħhom, il-kampjuni meħuda għandhom ikunu rappreżentattivi tal-postijiet tal-aġġar każ (eż. il-parti potenzjalment l-aktar friska jew l-aktar baxxa għas-tishin ta' kull tagħbija);
 - għall-prodotti li jkunu ġew lijoofilizzati, għandhom jittiehdu kampjuni minn tagħbijiet differenti ta' lijoofilizzazzjoni.
- Nota: Meta l-proċess tal-manifattura jirriżulta f'sublottijiet (eż. għall-prodotti sterilizzati terminalment), għandhom jittiehdu kampjuni minn kull sublott u għandu jittwettag test tal-isterilità għal kull sublott. Meta xieraq, għandha tinghata kunsiderazzjoni għat-twettiq ta' testijiet separati għal testijiet oħra tal-prodott lest.
- IX.7. Meta ma jkunx possibbli li jkun hemm ir-riżultat tat-test tal-isterilità qabel ir-rilaxx minhabba li l-hajja tal-prodott fuq l-ixkaffa tkun qasira wisq, il-kontrolli tal-proċess addizzjonali u l-monitoraġġ u/jew metodi tal-ittestjar alternattivi implimentati biex jittaffew ir-riskji identifikati għandhom jiġu ġġustifikati u dokumentati xjentifikament.
- IX.8. Kwalunkwe proċess (eż. perossidu tal-idroġenu vaporizzat, ultra vjola) użat biex jiddekontamina s-superfici esterni tal-kampjuni ta' sterilità qabel l-ittestjar ma għandux ikollu impatt negattiv fuq is-sensittività tal-metodu tal-ittestjar jew l-affidabbiltà tal-kampjun.
- IX.9. Il-media użati għall-ittestjar tal-prodotti għandhom jiġu ttestjati għall-kontroll tal-kwalità skont il-Farmakopea qabel l-użu. Il-media użati għall-monitoraġġ ambjentali u s-simulazzjoni tal-proċess asettiku għandhom jiġu ttestjati għall-promozzjoni tat-tkabbir qabel l-użu, bl-użu ta' grupp xjentifikament ġustifikat u deżinjat ta' mikroorganizmi ta' referenza u inkluzi iżolati lokali rappreżentattivi b'mod xieraq. L-ittestjar tal-kontroll tal-kwalità tal-media normalment għandu jsir mill-utent finali. Id-dipendenza fuq l-ittestjar esternalizzat jew l-ittestjar tal-fornitur tal-media għandha tkun ġustifikata u l-kundizzjonijiet tat-trasport u tat-trasport bil-baħar għandhom jittqiesu kif xieraq.
- IX.10. Id-data dwar il-monitoraġġ ambjentali u d-data dwar ix-xejriet iġġenerati għaž-żoni kklassifikati għandhom jiġu rieżaminati bħala parti miċ-certifikazzjoni/mir-rilaxx tal-lott tal-prodott. Għandha tkun disponibbli proċedura bil-miktub li tiddeskrivi l-azzjonijiet li għandhom jittiehdu meta d-data mill-monitoraġġ ambjentali tinstab li tiddevja mix-xejra jew taqbeż il-limiti stabbiliti. Għal prodotti b'hajja qasira fuq l-ixkaffa, meta d-data ambjentali għaž-żmien tal-manifattura ma tkunx disponibbli, huwa meħtieġ rieżami tal-aktar data reċenti disponibbli. Barra minn hekk, jista' jittqies l-użu ta' metodi rapidi/alternattivi.
- IX.11. Meta jintużaw metodi mikrobiċi rapidi u awtomatizzati fil-manifattura, dawk il-metodi għandhom jiġu vvalidati għall-prodott(i) jew il-proċessi kkonċernati.

ANNEX II

PRODOTTI BIJOLOĠIĠI U IMMUNOLOĠIĠI

I. KAMP TA' APPLIKAZZJONI

I.1. Ir-rekwiżiti addizzjonali stabbiliti f'dan l-Anness għandhom japplikaw għall-manifattura, il-kontroll u l-ittestjar ta' prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi u immunoloġiċi, bl-eċċezzjoni ta' prodotti mediċinali veterinarji immunoloġiċi inattivati li huma manifatturati minn patoġeni u antiġeni miksuba minn annimal jew annimali f'unità epidemjoloġika u użati għat-trattament ta' dak l-annimal jew daww l-annimali fl-istess unità epidemjoloġika jew għat-trattament ta' annimal jew annimali f'unità li jkollha rabta epidemjoloġika kkonfermata.

Fl-Anness kollu, ir-referenza għal "prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi" jew "prodotti bijoloġiċi" għandha tinftiehem bħala li tinkludi wkoll il-prodotti immunoloġiċi.

I.2. L-antibijotiċi ġeneralment ma jitqisux bħala prodotti bijoloġiċi. Madankollu, il-manifatturi jingħataw il-parir li jsegwu r-rekwiżiti stabbiliti f'dan l-Anness fir-rigward tal-proċeduri tal-manifattura deskritti f'dan id-dokument, li jintużaw fil-manifattura ta' tali prodotti mediċinali veterinarji.

I.3. It-Tabella 1 turi l-attivitajiet ta' manifattura li ġeneralment jaqgħu fil-kamp ta' applikazzjoni ta' dan l-Anness.

Tabella 1

Tip u sors tal-materjal	Eżempju ta' prodott	Passi tal-manifattura koperti minn dan l-Anness murija bil-griz Ir-rekwiżiti tal-PTM għandhom jiżdiedu mill-istadji bikrija (eż. il-ġbir) għall-istadji finali tal-manifattura (il-formulazzjoni, il-mili). Għall-istadji ta' qabel tal-manifattura, il-prinċipji tal-PTM għandhom, mill-inqas, jiġu osservati.			
Sors uman	Enzimi derivati mill-awrina, ormoni	Ġbir ta' materjal ⁽¹⁾	Tahlit, u/jew ipproċessar inizjali	Iżolament u purifikazzjoni	Formulazzjoni, mili
Sorsi ta' annimali jew pjanti (mhux ġenetikament modifikati/editjati)	Eparini, insulina, enzimi, proteini, estratt tal-allergeni, immunosera	Ġbir ta' materjal tal-pjanti jew tal-annimali ⁽²⁾	Tqattigh, tahlit, u/jew ipproċessar inizjali	Iżolament u purifikazzjoni	Formulazzjoni, mili
Viruses jew batterji/ fermentazzjoni/ koltura taċ-ċelloli, eċċ.	Vaċċini virali jew batteriċi; enzimi, proteini	Stabbiliment u manutenzjoni ta' MCB, WCB, MSL, u WSL ⁽³⁾	Koltura taċ-ċelloli u/jew fermentazzjoni	Inattivazzjoni, meta applikabbli, iżolament u purifikazzjoni	Formulazzjoni, mili
Bijoteknoloġija – fermentazzjoni/ koltura taċ-ċelloli	Prodotti rikombinanti, MAb, allergeni, vaċċini	Stabbiliment u manutenzjoni ta' MCB, WCB, MSL, u WSL ⁽⁴⁾	Koltura taċ-ċelloli u/jew fermentazzjoni	Iżolament, purifikazzjoni, modifika	Formulazzjoni, mili
Sorsi ta' annimali, (ġenetikament modifikati/editjati)	Proteini rikombinanti	Bank ewlieni u operattiv (ġenetikament modifikat/editjat)	Ġbir, qtugh, tahlit, u/jew ipproċessar inizjali	Iżolament, purifikazzjoni, modifika	Formulazzjoni, mili

Tip u sors tal-materjal	Eżempju ta' prodott	Passi tal-manifattura koperti minn dan l-Anness murija bil-griz Ir-rekwiżiti tal-PTM għandhom jiżiedu mill-istadji bikrija (eż. il-gbir) għall-istadji finali tal-manifattura (il-formulazzjoni, il-mili). Għall-istadji ta' qabel tal-manifattura, il-prinċipji tal-PTM għandhom, mill-inqas, jiġu osservati.			
Sorsi tal-impjant: (ġenetikament modifikati/editjati)	Proteini rikombinanti, vaċċini, allergeni	Bank ewlieni u operattiv (ġenetikament modifikat/editjat)	Tkabbir, ħsad ⁽³⁾	Estrazzjoni inizjali, iżolament, purifikazzjoni, modifika	Formulazzjoni, mili

⁽¹⁾ Il-prinċipji tal-PTM għandhom jiġu osservati.

⁽²⁾ Ara t-Taqsima IV biex tkun taf sa liema punt japplikaw il-prinċipji tal-PTM

⁽³⁾ Ara t-Taqsima VI biex tkun taf sa liema punt japplikaw il-PTM.

⁽⁴⁾ Ara t-Taqsima VI biex tkun taf sa liema punt japplikaw il-PTM. Il-manutenzjoni tal-bank ta' ċelloli operattivi hija mistennija li ssir f'ambjent ta' PTM.

⁽⁵⁾ Huma applikabbli l-istandards ta' prattika agrikola u ta' gbir tajba għall-materjali tal-bidu ta' oriġini erballi (GACP).

I.4. F'kazijiet fejn ikun hemm proċess kontinwu mill-akkwist/l-iżolament tas-sustanza attiva minn sors bijoloġiku sal-manifattura tal-prodott lest (eż. prodotti mediċinali veterinarji li jikkonsistu f'ċelloli, vaċċini abbażi ta' vettur virali, fagi), ir-rekwiżiti ta' dan ir-Regolament għandhom japplikaw għall-proċess kollu tal-manifattura.

II. PERSUNAL

II.1. Il-persunal (inkluż dak ikkonċernat mit-tindif u l-manutenzjoni) impjegat f'żoni fejn il-prodotti bijoloġiċi jiġu manifatturati u ttestjati, għandu jirċievi tahrig mill-ġdid inizjali u perijodu speċifiku għall-prodotti manifatturati u l-kompiti rispettivi tagħhom, li jinkludi miżuri għall-protezzjoni tal-prodott, tal-persunal u tal-ambjent, kif ukoll – fejn xieraq – tahrig dwar il-mikrobijologija.

II.2. Il-persunal għandu jkun protett kontra kwalunkwe infezzjoni possibbli bl-aġenti bijoloġiċi użati fil-manifattura. Fil-każ tal-aġenti bijoloġiċi li huma magħrufa li jikkawżaw mard fil-bnedmin, għandhom jittiehdu miżuri adegwati biex jipprevjenu l-infezzjoni tal-persunal li jaħdem bl-aġent jew bl-animali sperimentali. Fejn xieraq, it-tilqim rilevanti u l-monitoraġġ tas-saħha għandhom jiġu offruti b'kunsiderazzjoni tal-karatteristiċi speċifiċi tal-prodott manifatturat (eż. il-vaċċin BCG ⁽¹⁾, ir-rabja, il-brucella, il-leptospiro, il-prodotti tat-tuberkulin) u l-kompiti tal-persunal.

II.3. Meta l-persunal rilevanti jiddikjara kundizzjoni ta' saħha li jista' jkollha impatt negattiv fuq il-kwalità tal-prodott jew inkella jsir evidenti, l-aċċess għaż-żona ta' produzzjoni jew ta' kontroll għandu jiġi pprobit.

II.4. Fejn mehtieg, sabiex tiġi minimizzata l-oportunità għal kontaminazzjoni kroċjata, għandhom jiġu applikati restrizzjonijiet fuq il-moviment tal-persunal kollu (inkluż il-persunal tal-kontroll tal-kwalità, tal-manutenzjoni u tat-tindif) abbażi tal-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità ⁽²⁾. B'mod ġenerali, il-persunal ma għandux jgħaddi minn żoni fejn esponiment għal mikroorganizmi hajin, organizmi ġenetikament modifikati/bil-ġenoma editjata, tossini jew animali isehh għal żoni fejn jiġu mmanigġjati prodotti oħra, jew organizmi differenti. Jekk ma jistax jiġi evitat li jgħaddu minn dawn iż-żoni, għandhom jiġu implimentati miżuri xierqa ta' kontroll tal-kontaminazzjoni proporzjonati għar-riskji.

⁽¹⁾ Il-vaċċin Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

⁽²⁾ Il-persunal li jidhol f'żona kontenuta fejn l-organizmi ma ġewx immanigġjati f'operazzjonijiet b'ċirkwit miftuh fit-12-il siegħa ta' qabel ma jitqiesx bħala f'riskju ta' kontaminazzjoni, sakemm l-organizmu involut ma jkunx aġent bijoloġiku fejn il-marda korrispondenti ma teżistix fil-pajjiż jew fiż-żona ġeografika rilevanti, jew fejn il-marda korrispondenti tkun soġġetta għal miżuri profilattici jew għal programmi ta' eradikazzjoni mwettaq fil-pajjiż jew fiż-żona ġeografika rilevanti.

- II.5. Ghandhom jiġu implimentati miżuri adegwati biex jiġi evitat li l-aġenti bijoloġiċi jittiehdu barra mill-impjant tal-manifattura minn persunal li jaġixxi bhala trasportatur. Skont it-tip ta' aġent bijoloġiku, tali miżuri jistgħu jinkludu bidla shiha tal-ħwejjeġ u doċċa obbligatorja qabel ma jitilqu miż-żona tal-produzzjoni.
- III. BINI U TAGHMIR
- III.1. **Bini**
- III.1.1. Il-bini għandu jkun imfassal b'tali mod li jikkontrolla r-riskji għall-prodott u r-riskji għall-ambjent. Dan jista' jinkiseb bl-użu ta' żoni kontenuti, nodfa jew ikkontrollati. B'mod speċjali:
- (a) L-aġenti bijoloġiċi hajjin li għandhom patoġenicità għolja għandhom jiġu ttrattati f'żoni kontenuti (inklużi operazzjonijiet ta' kontroll tal-kwalità, servizzi ta' riċerka u dijanjostiċi, eċċ.). Il-livell ta' konteniment għandu jiġi adattat għall-patoġenicità tal-aġent.
 - (b) Mingħajr preġudizzju għall-miżuri ta' konteniment li jistgħu jkunu meħtieġa għal ċerti organiżmi bijoloġiċi kif previst taħt (a), il-produzzjoni ta' aġenti bijoloġiċi tista' generalment isseħħ f'żoni kkontrollati sakemm titwettagħ f'taġhmira kompletament magħluq u sterilizzat u l-konnessjonijiet rilevanti kollha jsiru skont ir-rekwiżiti stabbiliti fl-Anness I.
 - (c) L-aġenti bijoloġiċi inattivati għandhom jiġu mmanigġjati f'żoni nodfa. Iż-żoni nodfa għandhom jintużaw ukoll meta jiġu mmanigġjati ċelloli mhux infettati u iżolati minn organiżmi multicellolari u, fejn xieraq, media sterilizzati bil-filtrazzjoni.
 - (d) L-operazzjonijiet b'ċirkwit miftuħ li jinvolvu prodotti jew komponenti mhux sussegwentement sterilizzati għandhom jitwettqu skont ir-rekwiżiti stabbiliti fl-Anness I, fejn rilevanti.
 - (e) Bl-eċċezzjoni ta' operazzjonijiet ta' taħlit u ta' mili sussegwenti (jew meta jintużaw sistemi magħluqa), aġent bijoloġiku wiehed biss għandu jiġi mmanigġjat f'ħin partikolari u f'żona partikolari.
 - (f) L-operazzjonijiet tal-produzzjoni bħall-manutenzjoni taċ-ċelloli, il-preparazzjoni tal-media, il-kultura tal-virusi, eċċ., li x'aktarx jikkawżaw kontaminazzjoni, għandhom jitwettqu f'żoni separati, sakemm ma jkunux jistgħu jiġu stabbiliti miżuri organizzattivi u tekniċi xierqa biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni.
 - (g) Iż-żoni ta' produzzjoni fejn jiġu mmanigġjati aġenti bijoloġiċi partikolarment reżistenti għad-dizinfekzjoni (eż. batterji li jiffurmaw l-ispori), għandhom jiġu separati u ddedikati għal dak l-għan partikolari sakemm l-aġenti bijoloġiċi jkunu ġew inattivati, sakemm ma jkunux jistgħu jiġu stabbiliti miżuri organizzattivi u tekniċi xierqa biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni.
- III.1.2. Bhala parti mill-istrategġija għall-kontroll tal-kontaminazzjoni, il-grad ta' kontroll ambjentali tal-kontaminazzjoni partikolata u mikrobika tal-bini tal-produzzjoni għandu jiġi adattat għas-sustanza attiva, għall-prodott intermedju jew lest u għall-pass tal-produzzjoni, filwaqt li jitqies il-livell potenzjali ta' kontaminazzjoni tal-materjali tal-bidu u r-riskji għall-prodott. Fejn rilevanti f'konformità mal-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità, il-programm ta' monitoraġġ ambjentali għandu jiġi ssupplimentat bl-inklużjoni ta' metodi biex tiġi individwata l-preżenza ta' mikroorganiżmi speċifiċi (jiġifieri, l-organiżmu ospitanti, il-ħmira, il-moffa, l-anaerobi, eċċ.).
- III.1.3. Il-faċilitajiet tal-manifattura u tal-ħzin, il-proċessi u l-klassifikazzjonijiet ambjentali għandhom ikunu mfassla biex jipprevjenu l-kontaminazzjoni estranja tal-prodotti. Meta l-proċessi ma jkunux magħluqa u għalhekk ikun hemm esponiment tal-prodott għall-ambjent immedjat tal-kamra (eż. matul iż-żidiet ta' supplimenti, media, buffers, gassijiet), għandhom jiġu stabbiliti miżuri ta' kontroll adegwati, inkluż kontrolli tal-inġinerija u ambjentali. Għandhom jiġu applikati aspetti rilevanti indirizzati fl-Anness I, inklużi aspetti relatati mal-grad ambjentali meħtieġa u l-kontrolli assoċjati.
- III.1.4. L-unitajiet li jimmanigġjaw l-arja għandhom ikunu mfassla, mibnija u miżmuma b'tali mod li jimminimizzaw ir-riskju ta' kontaminazzjoni kroċjata bejn żoni differenti ta' manifattura, biex jipprovdu konteniment rilevanti fejn applikabbli, u jista' jkun meħtieġ li jkunu speċifiċi għal żona. Għandha tingħata kunsiderazzjoni, ibbażata fuq il-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità, għall-użu ta' sistemi tal-arja b'passaġġ wiehed.

- III.1.5. Iż-żoni ta' pressjoni pożittiva għandhom jintużaw biex jipproċessaw prodotti sterili, iżda pressjoni negattiva f'żoni speċifiċi fil-punt ta' espożizzjoni ta' patoġeni hija aċċettabbli għal raġunijiet ta' konteniment. Fejn żoni ta' pressjoni negattiva jew kabinetti ta' sikurezza jintużaw għall-ipproċessar aseptiku ta' materjali b'riskji partikolari (eż. patoġeni), dawn għandhom ikunu mdawra b'żona ta' pressjoni pożittiva nadifa ta' grad xieraq. Dawn il-kaskati ta' pressjoni għandhom ikunu definiti b'mod ċar u mmonitorjati kontinwament b'konfigurazzjonijiet xierqa tal-allarm.
- III.1.6. Il-filtri tal-arja għandhom ikunu idrofobiċi u vvalidati għat-tul tal-hajja skedat tagħhom b'ttestjar tal-integrità f'intervalli xierqa bbażati fuq prinċipji xierqa tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità.
- III.1.7. Fejn mehtieg u biex jiġu indirizzati r-riskji ta' kontaminazzjoni, il-passaġġi tat-tagħmir u l-kmamar tat-tibdil għandu jkollhom mekkaniżmu ta' interlock jew sistema oħra xierqa biex jipprevjenu l-ftuħ ta' aktar minn biebja waħda kull darba. Il-kmamar tat-tibdil għandhom jiġu forniti bl-arja ffiltrata bl-istess standard bħal dak taż-żona tax-xogħol u mgħammra b'faċilitajiet tal-estrazzjoni tal-arja biex jipproduċu ċirkolazzjoni tal-arja adegwata indipendentement minn dik taż-żona tax-xogħol. Il-passaġġi tat-tagħmir normalment għandhom ikunu ventilati bl-istess mod, iżda passaġġi mhux ventilati, jew daww mgħammra b'arja ta' provvista biss, jistgħu jkunu aċċettabbli.
- III.1.8. Is-sistemi tal-iskular għandhom ikunu mfassla b'tali mod li l-effluwenti jkunu jistgħu jiġu newtralizzati jew dekontaminati b'mod effettiv sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' kontaminazzjoni kroċjata. Għandha tiġi segwita regolamentazzjoni lokali biex jitnaqqas kemm jista' jkun ir-riskju ta' kontaminazzjoni tal-ambjent estern skont ir-riskju assoċjat man-natura bijoperikoluża tal-materjali tal-iskart.

Konteniment

- III.1.9. Il-bini tal-konteniment għandu jkun imfassal b'tali mod li jiżgura diżinfettazzjoni faċli u għandu jkollu l-karatteristiċi li ġejjin:
- (a) Nuqqas ta' ivventjar dirett lejn barra.
 - (b) Ventilazzjoni bl-arja fi pressjoni negattiva: L-arja għandha tiġi estratta permezz ta' filtri HEPA u ma tiġix iċċirkolata mill-ġdid hlief fl-istess zona, u dment li tintuża filtrazzjoni HEPA ulterjuri (normalment, din il-kundizzjoni tiġi ssodisfata billi tiġi ċirkolata mill-ġdid l-arja permezz tal-provvista normali tal-HEPAs għal dik iż-żona). Ir-riċiklaġġ tal-arja bejn iż-żoni huwa aċċettabbli biss jekk tgħaddi minn żewġ HEPAs tal-egżost, fejn l-ewwel wieħed minnhom jiġi mmonitorjat kontinwament għall-integrità, u jkun hemm miżuri adegwati għall-ivventjar sikur tal-arja tal-egżost jekk dan il-filtru jkollu jfalli.
Fejn jintużaw żoni ta' pressjoni negattiva għal skopijiet ta' konteniment tal-ipproċessar aseptiku ta' materjali b'riskji partikolari, dawn għandhom jiġu kkombinati ma' zona ta' pressjoni nadifa pożittiva ta' grad xieraq (buzżieqa tal-pressjoni jew airlock bi pressjoni baxxa). Dawn il-kaskati ta' pressjoni għandhom ikunu definiti b'mod ċar u mmonitorjati kontinwament b'konfigurazzjonijiet xierqa tal-allarm.
 - (c) B'deroga minn (b), l-arja miż-żoni ta' manifattura użati għall-immaniggar ta' organiżmi eżotiċi ⁽³⁾ għandha tiġi vventjata permezz ta' żewġ settijiet ta' filtri HEPA f'serje, u l-arja miż-żoni ta' produzzjoni ma għandhiex terġa' tiġi ċċirkolata.
 - (d) Għandha tiġi stabbilita sistema għall-ġbir u d-diżinfettazzjoni ta' effluwenti likwidi, inkluż il-kondensat ikkontaminat mill-isterilizzaturi, il-bijogeneraturi, eċċ. Barra minn hekk, l-iskart solidu, inkluż il-karkassi tal-annimali, għandu jiġi diżinfettat, sterilizzat jew incinerat kif xieraq. Il-filtri kkontaminati għandhom jitnehhew bl-użu ta' metodu sikur.
 - (e) Il-kmamar tat-tibdil għandhom ikunu mfassla u użati bħala airlocks u mgħammra b'faċilitajiet għall-ħasil u għad-doċċa jekk ikun xieraq. Id-differenzi tal-pressjoni tal-arja għandhom ikunu tali li ma jkun hemm l-ebda fluss ta' arja bejn iż-żona tax-xogħol u l-ambjent estern, jew riskju ta' kontaminazzjoni tal-hwejjeġ ta' barra li jintlibsu barra miż-żona.

⁽³⁾ Għall-fini ta' dan l-Anness, "organiżmu eżotiku" tfisser aġent bijoloġiku fejn il-marda korrispondenti ma teżistix f'pajjiż jew zona ġeografika rilevanti, jew fejn il-marda hija s-sugġett ta' miżuri profilattici jew programm ta' eradikazzjoni mwettaq fil-pajjiż jew f'żona ġeografika rilevanti.

- (f) Hemm sistema ta' airlock għall-passaġġ tat-tagħmir, li hija mibnija b'tali mod li ma jkun hemm l-ebda fluss ta' arja kkontaminata bejn iż-żona tax-xogħol u l-ambjent estern, jew riskju ta' kontaminazzjoni tat-tagħmir fis-serratura. L-airlock għandu jkun ta' daqs xieraq biex jippermetti d-dekontaminazzjoni effettiva tas-superfiċe tal-materjali li jkunu qed jiġu mgħoddja minnu. Għandu jitqies li jkun hemm apparat li jkejjel il-hin fuq l-interlock tal-bieb sabiex ikun hemm biżżejjed żmien biex il-proċess ta' dekontaminazzjoni jkun effettiv.
- (g) Fejn xieraq, għandha tintuża awtoklava ta' barriera b'żewġ bibien għat-tneħħija sikura tal-materjali tal-iskart u għall-introduzzjoni ta' oġġetti sterili.

III.1.10. Il-miżuri u l-proċeduri implimentati għall-konteniment biex tiġi indirizzata s-sikurezza tal-operaturi u s-sikurezza ambjentali ma għandhomx ikunu f'kunflitt ma' dawk meħtieġa biex tiġi żgurata l-kwalità tal-prodott.

Facilità ta' diversi prodotti

III.1.11. Il-manifattura ta' materjali bijoloġiċi f'facilità ta' diversi prodotti hija aċċettabbli fejn jiġu implimentati miżuri xierqa biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni kroċjata, bħal:

- miżuri għall-prevenzjoni tal-kontaminazzjoni kroċjata f'żoni jew tagħmir mhux relatati (eż. l-użu ta' komponenti li jintużaw darba biss u miżuri ta' inġinerija bħal sistemi magħluqa);
- proċeduri vvalidati ta' tindif u dekontaminazzjoni qabel il-manifattura sussegwenti ta' prodotti oħra, li jkopru wkoll is-sistema tat-tishin, tal-ventilazzjoni u tal-arja kundizzjonata (HVAC, heating, ventilation and air conditioning);
- monitoraġġ ambjentali f'żoni kontigwi – matul il-manifattura u wara t-tlestija tat-tindif u tad-dekontaminazzjoni – speċifiċi għall-mikroorganizmu li jkun qed jiġi manifatturat. Ir-riskji li jirriżultaw mill-użu ta' ċertu tagħmir ta' monitoraġġ (eż. il-monitoraġġ tal-partikoli fl-arja) f'żoni li jimmanigġjaw organiżmi ħajjin u/jew li jiffurmaw l-ispori, għandhom jiġu kkunsidrati kif xieraq;
- il-kontrolli fuq il-moviment/it-tneħħija ta' prodotti, tagħmir, tagħmir aċċessorji (eż. għall-kalibrizzazzjoni u l-validazzjoni) u l-oġġetti mhux riutilizzabbli biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni ta' żoni oħra, prodotti oħra jew stadji differenti tal-prodott (eż. il-prevenzjoni tal-kontaminazzjoni ta' prodotti inattivati jew tosojdati bi prodotti mhux inattivati);
- manifattura bbażata fuq il-kampanji.

Meta l-produzzjoni tinvolvi l-manifattura ta' diversi lottijiet żgħar minn materjali tal-bidu differenti, fatturi bħall-istatus tas-saħħa tad-donaturi u r-riskju ta' telf totali tal-prodott għandhom jitqiesu meta tiġi kkunsidrata l-aċċettazzjoni ta' xogħol konkorrenti.

III.1.12. Għall-operazzjonijiet ta' tlestija (formulazzjoni, mili u imballaġġ), il-valutazzjoni dwar jekk humiex meħtieġa facilitajiet iddedikati għandha tqis ukoll il-karatteristiċi speċifiċi tal-prodott bijoloġiku kkonċernat u l-karatteristiċi ta' prodotti oħra, inkluż kwalunkwe prodott mhux bijoloġiku, immanigġjati fl-istess facilità.

Miżuri oħra ta' kontroll għall-operazzjonijiet ta' tlestija jistgħu jinkludu l-ħtieġa għal sekwenzi speċifiċi ta' zieda, veloċitajiet tat-taħlit, kontrolli tal-hin u tat-temperatura, limiti fuq l-esponiment għad-dawl, kif ukoll proċeduri ta' konteniment u tindif fil-każ ta' tixrid.

III.2. Tagħmir

III.2.1. It-tagħmir użat waqt l-immanigġar ta' organiżmi u ċelloli ħajjin, inkluż it-tagħmir użat għat-teħid ta' kampjuni, għandu jkun adattat biex jipprevjeni l-kontaminazzjoni waqt l-ipproċessar, jiffacilita d-dekontaminazzjoni u l-isterilizzazzjoni (fejn applikabbli), u biex jiġi evitat kwalunkwe tahwid bejn organiżmi jew prodotti differenti.

Għandha tingħata attenzjoni partikolari għall-miżuri ta' kontroll biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni kroċjata minn partijiet ta' tagħmir li mhumiex fissi, bħal pajpijiet, valvi u filtri (eż. l-identifikazzjoni xierqa fir-rigward tal-funzjoni tagħhom).

- III.2.2. It-tagħmir użat għall-ħażna ta' aġenti jew prodotti bijoloġiċi għandu jkun adattat u użat b'tali mod li jipprevjeni kwalunkwe tahwid possibbli. L-oġġetti kollha mahżuna għandhom ikunu ttikkettati b'mod ċar u mhux ambigwu u f'kontenituri li ma jnixxux.
- III.2.3. Fejn rilevanti, it-tagħmir għandu jkun mghammar b'sistemi ta' reġistrazzjoni u/jew ta' allarm (eż. tagħmir li jehtieg kontroll tat-temperatura). Sabiex jiġu evitati ħsarat, għandha tiġi implimentata sistema ta' manutenzjoni preventiva, flimkien ma' analiżi tax-xejriet tad-data rreġistrata.
- III.2.4. It-tagħmir mill-qrib użat għall-konteniment primarju għandu jkun imfassal u ttestjat perjodikament biex tiġi żgurata l-prevenzjoni tal-evakwazzjoni ta' aġenti bijoloġiċi fl-ambjent tax-xogħol immedjat. Id-dahliet u l-iżbokki għall-gassijiet għandhom jiġu protetti sabiex jinkiseb konteniment adegwat, eż. bl-użu ta' filtri idrofobiċi sterilizzati. L-introduzzjoni jew it-tnehhija ta' materjal għandha ssir bl-użu ta' sistema magħluqa sterilizzabbli, jew inkella fi fluss ta' arja laminari xieraq.
- III.2.5. Fejn meħtieġ, it-tagħmir għandu jiġi sterilizzat kif suppost u b'metodu vvalidat. It-tagħmir użat għall-purifikazzjoni, is-separazzjoni jew il-koncentrazzjoni għandu jiġi sterilizzat jew diżinfettat mill-inqas bejn kull użu għal prodotti differenti. L-effett tal-metodi ta' sterilizzazzjoni fuq l-effettività u l-validità tat-tagħmir għandu jiġi studjat sabiex jiġi ddeterminat it-tul tal-ħajja tat-tagħmir.
- III.2.6. Għandhom jintużaw is-sistemi ta' "tindif fil-post" ⁽⁴⁾ u "applikazzjoni ta' fwar fil-post" ⁽⁵⁾ ("sterilizzazzjoni fil-post") fejn xieraq. Il-valvi fuq ir-riċipjenti tal-fermentazzjoni għandhom ikunu sterilizzabbli kompletament bil-fwar.
- III.2.7. It-tagħbija ta' magni tat-tnixxif tal-friza teħtieġ żona nadifa/kontenuta xierqa. Il-hatt ta' apparat li jnixxef bl-iffriżar jikkontamina l-ambjent immedjat. Għalhekk, għal apparat li jnixxef bl-iffriżar b'tarf wiehed, il-kamra nadifa għandha tiġi dekontaminata qabel ma jiddaħhal lott ieħor ta' manifattura fiż-żona, sakemm dak il-lott ma jinvolvi l-istess organizzmu/i. Apparati li jnixxef bl-iffriżar b'bieba doppja għandhom jiġu sterilizzati wara kull ciklu, sakemm ma jinfethux f'żona nadifa. L-isterilizzazzjoni tal-apparat li jnixxef bl-iffriżar għandha ssir skont l-Anness I. F'każ ta' ħidma kampanja, għandhom mill-inqas jiġu sterilizzati wara kull kampanja.

IV. ANIMALI

L-użu ta' annimali jew materjali tal-annimali fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji huwa soġġett għal rekwiżiti addizzjonali speċifiċi:

- Is-sustanzi u l-prodotti bijoloġiċi għandhom jikkonformaw mal-aħħar verżjoni tan-Nota għal gwida dwar il-minimizzazzjoni tar-riskju tat-trażmissjoni ta' aġenti tal-enċefalopatija sponġiformi tal-annimali permezz ta' prodotti mediċinali umani u veterinarji.
- L-ispeċifikazzjonijiet għall-materjali li joriġinaw mill-annimali għandhom iqisu aspetti bħall-età, il-piż u l-istat tas-saħħa tal-annimali, kif xieraq, u f'konformità mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.
- Fejn applikabbli, għandu jkun hemm konformità mar-rekwiżiti tal-farmakopea, inkluża l-htieġa għal testijiet speċifiċi fi stadji definiti.
- Għandu jiġi stabbilit programm tas-saħħa biex jimmonitorja aġenti aċċidentali li huma ta' thassib (mard zoonotiku, mard tal-annimali tas-sors). Għandu jinkiseb parir speċjalizzat għall-istabbiliment ta' tali programm. B'mod partikolari, għandhom jiġu kkunsidrati rapporti minn sorsi affidabbli dwar il-prevalenza tal-mard nazzjonali meta titwettagħ il-valutazzjoni tal-fatturi ta' riskju u ta' mitigazzjoni. Sorsi bħal dawn jinkludu l-Organizzazzjoni Dinjija għas-Saħħa tal-Annimali (WOAH, World Organisation for Animal Health), ⁽⁶⁾ kif ukoll l-informazzjoni dwar il-monitoraġġ tas-saħħa u l-programm(i) ta' kontroll fil-livell nazzjonali u lokali.

⁽⁴⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "tindif fil-post" tfisser metodu, normalment awtomatizzat, użat għat-tindif tas-superfici interni tat-tagħmir, tal-pajpijiet, tar-riċipjenti, u tal-fittings assoċjati mingħajr ma jiżżarmaw.

⁽⁵⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "applikazzjoni ta' fwar fil-post" tfisser metodu, normalment awtomatizzat, ta' sterilizzazzjoni tas-superfici interni tat-tagħmir, tal-pajpijiet, tar-riċipjenti, u tal-fittings assoċjati bl-użu tal-fwar, mingħajr ma jiżżarma t-tagħmir.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/en/home>.

- (e) Il-kazijiet ta' problemi ta' saħħa li jseħhu fl-annimali tas-sors/donaturi għandhom jiġu investigati fir-rigward tal-adegwatezza tagħhom u l-adegwatezza tal-annimali f'kuntatt biex ikomplu jintużaw (fil-manifattura, bħala sorsi ta' materja prima u materjali tal-bidu, fil-kontroll tal-kwalità u l-ittestjar tas-sikurezza). Id-deċiżjonijiet għandhom jiġu dokumentati.

Għandu jkun hemm fis-seħħ proċedura retroattiva biex tinforma l-proċess tat-teħid tad-deċiżjonijiet dwar l-adegwatezza kontinwa tas-sustanza attiva bijoloġika jew tal-prodott mediċinali li fih intużat jew giet inkorporata l-materja prima jew il-materjali tal-bidu tal-annimali. Dan il-proċess tat-teħid tad-deċiżjonijiet jista' jinkludi l-ittestjar mill-ġdid tal-kampjuni miżmuma minn kollezzjonijiet preċedenti mill-istess annimal donatur (fejn applikabbli) biex tiġi stabbilita l-aħħar donazzjoni negattiva.

Il-perjodu tal-irtirar tal-aġenti terapewtiċi użati għat-trattament tal-annimali tas-sors/donaturi għandu jiġi ddokumentat u użat biex tiġi ddeterminata t-tneħħija ta' daww l-annimali mill-programm għal perjodi definiti.

- (f) Għandha tingħata attenzjoni partikolari għall-prevenzjoni u l-monitoraġġ ta' infezzjonijiet fl-annimali tas-sors/donaturi, inkluż l-indirizzar ta' aspetti rigward l-akkwist, il-faċilitajiet, it-trobbija, il-proċeduri ta' bijosigurtà, ir-regimi tal-ittestjar jew il-kontroll tal-marqad u l-materjali tal-ġhalf. Dan huwa ta' rilevanza speċjali għal annimali speċifikati hielsa mill-patoġeni (⁽⁷⁾), fejn għandhom jiġu ssodisfati r-rekwiżiti monografici tal-PhEur. L-alloġġ u l-monitoraġġ tas-saħħa għandhom jiġu definiti għal kategoriji oħra ta' annimali (eż. qatgħat jew merhliet b'saħħithom).
- (g) Għall-prodotti manifatturati minn annimali li ġew modifikati ġenetikament jew li l-ġenoma tagħhom giet editjata, it-traċċabbiltà għandha tinzamm fil-holqien ta' tali annimali mill-annimali tas-sors.
- (h) L-alloġġ għall-annimali użati fil-produzzjoni u l-kontroll ta' sustanzi attivi bijoloġiċi u prodotti mediċinali għandha tkun separata miż-żoni ta' produzzjoni u ta' kontroll. Tali alloġġ għandu jiġi pprovdut bil-miżuri xierqa ta' konteniment u/jew ta' zona nadifa u għandu jkun separat minn alloġġ iehor tal-annimali. Huwa partikolarment importanti li jiġi żgurat li l-alloġġi tal-annimali fejn jiġu akkomodati l-annimali użati għall-kontroll tal-kwalità li jinvolvi l-użu ta' aġenti bijoloġiċi patoġeniċi jkunu kontenuti b'mod adegwat.
- (i) Fis-sit tal-produzzjoni, l-annimali, l-aġenti bijoloġiċi u t-testijiet imwettqa fuqhom għandhom jiġu identifikati kif xieraq biex jiġi evitat kwalunkwe riskju ta' konfużjoni u biex jiġu kkontrollati l-perikli identifikati kollha.
- (j) Għandhom jiġu implimentati miżuri xierqa biex jiġu żgurati l-kwalità u t-traċċabbiltà tal-materjali li joriġinaw mill-annimali miksuba mill-biċċeriji. B'mod partikolari, il-kuntratt/ftehim ta' provvista mal-biċċerija għandu jindirizza l-miżuri meħtieġa biex tiġi żgurata t-traċċabbiltà tal-materjali miksuba, kif ukoll l-implimentazzjoni ta' iġjene adegwata u miżuri ta' kontroll meħtieġa oħra fil-biċċerija.
- (k) Għandhom jiġu applikati kontrolli adegwati (ibbażati fuq il-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità) tul il-katina tal-provvista u matul it-trasport tal-annimali jew tal-materjali tal-annimali użati fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji, inkluż dokumentazzjoni dettaljata biex tiġi żgurata t-traċċabbiltà. Għandha tiġi żgurata t-traċċabbiltà, inkluż il-moviment tal-materjal bejn is-siti tal-ġbir inizjali, il-purifikazzjoni(jiet) parzjali u finali, is-siti tal-ħżin, iċ-ċentri, il-konsolidaturi u s-sensara. Id-dettalji ta' tali arranġamenti għandhom jiġu rreġistrati u kwalunkwe ksur irid jiġi rreġistrat, investigat u għandha tittiehed azzjoni fuqu.

(⁷) Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "hieles minn patoġeni speċifikati" tfisser annimali hielsa minn patoġeni speċifikati. Dawn il-qatgħat jew merhliet jaqsmu ambjent komuni u għandhom persuni apposta differenti biex jiehdu hsiebhom, li ma għandhom l-ebda kuntatt ma' gruppi hielsa minn patoġeni mhux speċifikati.

V. MATERJALI TAL-BIDU U MATERJA PRIMA

- V.1. Is-sors, l-origini u l-adegwatezza tal-materjali tal-bidu u tal-materja prima bijoloġiċi (eż. il-krijoprotetturi, iċ-ċelloli alimentaturi, ir-reagenti, il-media tat-tkabbir, il-buffers, is-seri, l-enzimi, iċ-ċitokini, il-fatturi ta' tkabbir) għandhom jiġu definiti b'mod ċar fl-ispeċifikazzjonijiet bil-miktub. L-ispeċifikazzjonijiet għandhom jinkludu rekwiżiti ta' kwalità mehtieġa biex jiżguraw l-adegwatezza tal-materjali għall-użu maħsub u biex jimminimizzaw il-varjabbiltà (li jkopru aspetti rilevanti tal-produzzjoni u l-kontroll). Il-kontrolli mikrobijoloġiċi huma partikolarment importanti. L-ispeċifikazzjonijiet stabbiliti għandhom ikunu konformi mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. Il-materjali tal-bidu u l-materja prima għandhom jiġu identifikati b'mod xieraq matul l-istadji varji tal-produzzjoni.
- V.2. Meta r-riżultati mit-test(ijiet) mehtieġ(a) għar-rilaxx tal-materjali tal-bidu jiehdu żmien twil (eż. test tal-isterilità), jista' jkun permissibbli li jiġu pprocessati l-materjali tal-bidu qabel ma jkunu disponibbli r-riżultati tat-testijiet, dment li r-riskju li jintuża materjal potenzjalment fallut u l-impatt potenzjali tiegħu fuq lottijiet oħra jinftehem u jiġi vvalutat skont il-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskju għall-kwalità. F'każijiet bħal dawn, ir-rilaxx ta' prodott lest għandu jkun kondizzjonali fuq ir-riżultati sodisfacenti ta' dawn it-testijiet.
- V.3. Ir-riskju ta' kontaminazzjoni tal-materjali tal-bidu u tal-materja prima matul il-passaġġ tagħhom tul il-katina tal-provvista għandu jiġi vvalutat, b'enfasi partikolari fuq it-TSE. Għandhom jitqiesu wkoll l-materjali li jiġu f'kuntatt dirett mat-tagħmir tal-manifattura jew mal-prodott (bħall-media użati fl-esperimenti tal-mili tal-media u l-lubrikanti li jistgħu jiġu f'kuntatt mal-prodott).
- V.4. Għandha tiġi implimentata strateġija ta' kontroll għall-protezzjoni tal-prodott u t-tnejn ta' soluzzjonijiet, buffers u żidiet oħra bbażati fuq il-prinċipji stabbiliti fl-Anness I. Il-kontrolli mehtieġa għall-kwalità tal-materjali tal-bidu u tal-materja prima u fuq il-proċess tal-manifattura asettika huma partikolarment importanti għall-prodotti li fir-rigward tagħhom l-isterilizzazzjoni finali mhijiex possibbli.
- V.5. Fejn tkun mehtieġa sterilizzazzjoni tal-materjali tal-bidu u tal-materja prima, din għandha titwettag – fejn possibbli – permezz tas-shana. Fejn mehtieġ, metodi xierqa oħra jistgħu jintużaw ukoll għall-inattivazzjoni ta' materjali bijoloġiċi (eż. l-irradjazzjoni u l-filtrazzjoni).
- V.6. L-użu ta' antibijotiċi fl-istadji bikrija tal-manifattura biex jitnaqqas il-livell mikrobiku (eż. il-livell mikrobiku assoċjat mal-ksib ta' tessuti u ċelloli hajjin) għandu ġeneralment jiġi evitat. L-użu tagħhom għandu jkun debitament ġustifikat. F'każijiet bħal dawn, il-preżenza tal-antibijotiċi għandha titneħħa mill-proċess tal-manifattura fl-istadju speċifikat fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.
- V.7. Għandhom jiġu implimentati mizuri adegwati tul il-katina tal-provvista kollha biex tiġi żgurata t-traċċabilità tas-sustanzi ta' oriġini mill-annimali u mill-bniedem li jintużaw fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji.

L-informazzjoni dwar is-saħħa tad-donaturi (bniedem jew annimali) li jkollha impatt fuq il-kwalità tal-prodott mediċinali veterinarju li ssir disponibbli wara l-ksib għandha titqies fil-proċeduri ta' sejha lura.

VI. SISTEMA TAL-LOTT TA' ŻRIERAGH U TAL-BANK TA' ĊELLOLI

- VI.1. Sabiex tiġi evitata d-deriva mhux mixtieqa ta' proprjetajiet li jistgħu jirriżultaw minn subkulturi ripetuti jew minn generazzjonijiet multipli, il-produzzjoni ta' sustanzi u prodotti bijoloġiċi miksuba mill-kultura mikrobika, il-kultura taċ-ċelloli jew il-propagazzjoni fl-embrijuni u fl-annimali għandha tkun ibbażata fuq sistema ta' lottijiet ta' żrieragh ⁽⁸⁾ u/jew banek ta' ċelloli ⁽⁹⁾ ewlenin u operattivi.

⁽⁸⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "lott ta' żrieragh ewlenin" tfisser kultura ta' mikroorganizmu distribwit minn kwantità kbira waħda f'kontenituri u pprocessat flimkien f'operazzjoni waħda b'tali mod li jiżgura l-uniformità u l-istabbiltà u jipprevjeni l-kontaminazzjoni. Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "lott ta' żrieragh operattivi" tfisser kultura ta' mikroorganizmu derivata mill-lott ta' żrieragh ewlenin u maħsuba għall-użu fil-produzzjoni.

⁽⁹⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "bank ta' ċelloli ewlenin" tfisser kultura ta' ċelloli distribwiti f'kontenituri f'operazzjoni waħda, ipprocessati flimkien u maħżuna b'tali mod li jkunu żgurati l-uniformità u l-istabbiltà u li tiġi evitata l-kontaminazzjoni. Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "bank ta' ċelloli operattivi" tfisser kultura ta' ċelloli derivata mill-bank ta' ċelloli ewlenin u maħsuba għall-użu fil-preparazzjoni tal-kulturi taċ-ċelloli tal-produzzjoni. Bank operattiv ġenetikament modifikat/bil-ġenoma editjata jintuża bl-istess tifsira iżda għal pjanti jew annimali li jkunu ġew modifikati ġenetikament jew li l-ġenoma tagħhom tkun ġiet editjata.

- VI.2. L-ghadd ta' generazzjonijiet (l-irduppar, il-passaġġi) bejn il-lott ta' żrieragh jew il-bank ta' ċelloli, is-sustanza bijoloġika attiva u l-prodott lest għandu jkun konsistenti mal-ispeċifikazzjonijiet fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.
- VI.3. Bħala parti mill-ġestjoni taċ-ċiklu tal-hajja tal-prodott, l-istabbiliment tal-lottijiet ta' żrieragh u tal-banek ta' ċelloli, inkluż il-generazzjonijiet ewlenin u dawk operattivi, għandu jitwettagħ f'ċirkostanzi li juru li huma xierqa, inkluż ambjent ikkontrollat li jkun adegwat biex jipproteġi l-lott ta' żrieragh u l-bank ta' ċelloli u l-persunal li jimmaniġġjah. Barra minn hekk, matul l-istabbiliment tal-lott ta' żrieragh u l-bank ta' ċelloli, l-ebda materjal haj jew infettiv ieħor (eż. viruses, linji ta' ċelloli jew razez ċellulari) ma għandu jiġi mmaniġġjat fl-istess hin, fl-istess zona, jew mill-istess persuni.
- VI.4. Għall-istadji ta' qabel il-generazzjoni taż-żerriegħa ewlenija jew tal-bank ta' ċelloli, meta jistgħu jiġu applikati biss il-prinċipji tal-PTM, id-dokumentazzjoni għandha tkun disponibbli biex tappoġġa t-traċċabbiltà, inkluż fir-rigward tal-komponenti użati matul l-iżvilupp b'impatt potenzjali fuq is-sikurezza tal-prodott (eż. ir-reagenti ta' oriġini bijoloġika), mill-provenjenza inizjali u l-iżvilupp ġenetiku jekk applikabbli. Għall-vaċċini, hija meħtieġa l-konformità mar-rekwiżiti fil-monografu tal-Farmakopea Ewropea dwar il-Vaċċini għall-użu veterinarju 01/2023:0062.
- VI.5. Wara l-istabbiliment tal-banek ta' ċelloli ewlenin u operattivi u tal-lottijiet ta' żrieragh ewlenin u operattivi, għandhom jiġu segwiti proċeduri ta' kwarantina u rilaxx, inklużi karatterizzazzjoni u ttestjar adegwati għall-kontaminanti. L-adegwatezza kontinwa tagħhom għall-użu għandha tintwera ulterjorment permezz tal-konsistenza tal-karatteristiċi u l-kwalità tal-lottijiet suċċessivi tal-prodott. L-evidenza tal-istabbiltà u tal-irkupru taż-żrieragh u tal-banek għandha tiġi dokumentata, u r-rekords għandhom jinżammu b'mod li jippermetti l-evalwazzjoni tax-xejriet.
- VI.6. Il-lottijiet ta' żrieragh u l-banek ta' ċelloli għandhom jinħażnu u jintużaw b'tali mod li jiġu mminimizzati r-riskji ta' kontaminazzjoni (eż. maħżuna fil-faži tal-fwar tan-nitroġenu likwidu f'kontenituri ssiġillati) jew alterazzjoni. Il-miżuri ta' kontroll għall-ħżin ta' żrieragh u/jew ċelloli differenti fl-istess zona jew tagħmir, għandhom jipprevjenu t-taħwid u jqisu n-natura infettiva tal-materjali biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni kroċjata.
- VI.7. Il-kontenituri tal-ħżin għandhom ikunu ssiġillati, ittikkettati b'mod ċar u miżmuma f'temperatura xierqa. Għandu jinżamm inventarju tal-istokk. It-temperatura tal-ħżin għandha tiġi rreġistrata kontinwament u, meta jintuża, il-livell tan-nitroġenu likwidu għandu jiġi mmonitorjat ukoll. Għandha tiġi rreġistrata d-devjazzjoni mil-limiti stabbiliti u l-azzjoni korrettiva u preventiva meħuda.
- VI.8. Huwa mixtieq li l-istokkijiet jinqasnu u li l-istokkijiet maqsuma jinħażnu f'postijiet differenti sabiex jitnaqqsu kemm jista' jkun ir-riskji ta' telf totali. Il-kontrolli f'tali postijiet għandhom jipprovdu l-assigurazzjonijiet deskritti fil-paragrafi preċedenti.
- VI.9. Il-kundizzjonijiet tal-ħżin u tal-immaniġġar għall-istokkijiet għandhom jiġu ġestiti skont l-istess proċeduri u parametri. Ladarba l-kontenituri jitneħħew mis-sistema ta' ġestjoni tal-lott ta' żrieragh/bank ta' ċelloli, il-kontenituri ma għandhomx jiġu ritornati għall-istokk.
- VII. PRODUZZJONI
- VII.1. Il-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità għandhom jiġu implimentati fl-istadji kollha tal-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi biex tiġi minimizzata l-varjabbiltà tal-proċess u biex tittejjeb ir-riproduċibbiltà. L-effettività tal-miżuri implimentati għandha tiġi vvalutata mill-gdid matul ir-rieżamijiet tal-kwalità tal-prodott.
- VII.2. Il-parametri operazzjonali (tal-proċess) kritiċi u parametri oħra tal-input li jaffettwaw il-kwalità tal-prodott għandhom jiġu identifikati, invalidati, iddokumentati u jintwerew li jinżammu fil-parametri meħtieġa.
- VII.3. Il-bidliet introdotti fil-proċess tal-manifattura għandhom jikkonformaw mar-rekwiżiti stabbiliti fl-Artikolu 26(3). Barra minn hekk, l-effetti kumulattivi tal-bidliet introdotti fil-proċess tal-manifattura fuq il-kwalità, is-sikurezza u l-effikaċja tal-prodott lest għandhom jiġu evalwati fuq bażi perjodika.

- VII.4. Meta jintużaw materjali tal-bidu minn donaturi differenti, għandhom jiġu implimentati kontrolli adegwati biex jiġi minimizzat ir-riskju ta' kontaminazzjoni kroċjata jew ta' tahwid.
- VII.5. Għal materjali bijoloġiċi li ma jistgħux jiġu sterilizzati (eż. permezz ta' filtrazzjoni), l-ipproċessar għandu jsir b'mod asettiku biex tiġi minimizzata l-introduzzjoni ta' kontaminanti. Ir-rekwiżiti dwar il-manifattura asettika stabbiliti fl-Anness I għandhom jiġu implimentati.
- VII.6. It-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni jew – kif xieraq – il-monografi tal-Farmakopea, għandhom jiddeterminaw jekk, u sa liema stadju, is-sustanzi u l-materjali użati fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi jista' jkollhom livell definit ta' livell mikrobiku jew jehtieġu li jkunu sterili. Għandhom jiġu implimentati kontrolli xierqa biex jiġi żgurat li l-limiti speċifikati qed jiġu rispettati.
- VII.7. Għandhom jiġu implimentati miżuri xierqa matul l-istadji u l-kontrolli kollha tal-produzzjoni biex tiġi evitata jew minimizzata l-okkorrenza ta' metaboliti u endotossini bijoloġiċi mhux mixtieqa u assoċjati.
- VII.8. Għandha tiġi implimentata strateġija ta' kontroll għad-dhul ta' oġġetti u materjali fiż-żoni ta' produzzjoni abbażi tal-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità. Dawn li ġejjin għandhom jiġu implimentati fejn applikabbli:
- (a) Għall-proċessi asettiċi, l-oġġetti u l-materjali stabbli fis-shana li jidhlu f'żona nadifa/kontenuta⁽¹⁰⁾ għandhom preferibbilment jiddahhlu permezz ta' awtoklava jew forn b'żewġ trufijiet. L-oġġetti u l-materjali soġġetti għas-shana għandhom jidhlu minn airlock b'bibien interkonnessi fejn għandhom ikunu soġġetti għal proċeduri effettivi ta' sanitizzazzjoni tas-superfiċe. L-isterilizzazzjoni ta' oġġetti u materjali fi kwalunkwe post ieħor hija aċċettabbli dment li jintuża tgeżwir multiplu, kif xieraq, għan-numru ta' stadji ta' dhul fiż-żona nadifa, u jidhlu minn airlock bil-prekawzjonijiet xierqa ta' sanitizzazzjoni tal-superfiċe.
 - (b) It-tagħmir, l-oġġetti tal-ħġieġ, s-superfiċi esterni tal-kontenituri tal-prodotti u materjali oħra bħal dawn għandhom jiġu diżinfettati qabel ma jiġu trasferiti minn zona kontenuta bl-użu ta' metodu vvalidat. Il-minimu assolut tal-materjali biss għandu jidhol jew johroġ miż-żona.
 - (c) L-iskart likwidu jew solidu bħall-fdalijiet wara l-hsad tal-bajd, il-fliexken tal-koltura mhux riutilizzabbli, il-kolturi mhux mixtieqa jew l-aġenti bijoloġiċi, għandu preferibbilment jiġi sterilizzat jew diżinfettat qabel ma jiġi ttrasferit minn zona kontenuta. Madankollu, alternattivi bħall-użu ta' kontenituri jew pajpijiet issiġillati jistgħu jkunu xierqa f'xi każijiet.
 - (d) Meta l-materja prima rilevanti/kritika (bħall-media tat-tkabbir u r-riżervi) tkun trid titkejjel jew tintiżen matul il-proċess tal-produzzjoni (eż. minhabba xi thassib dwar il-varjabbiltà), stokkijiet żgħar ta' din il-materja prima jistgħu jinżammu fiż-żona tal-produzzjoni għal durata speċifikata abbażi ta' kriterji definiti (eż. għad-durata tal-manifattura tal-lott jew tal-kampanja).
- VII.9. Il-proprietarjiet li jippromwovu t-tkabbir tal-media tat-tkabbir għandhom jintwerew li huma adattati għall-użu mahsub tagħhom. Jekk possibbli, il-media għandhom jiġu sterilizzati *in situ*.
- VII.10. Iż-żieda ta' materjali jew kolturi mal-fermentaturi u reċipjenti oħra u kampjunar għandhom jitwettqu f'kundizzjonijiet ikkontrollati bir-reqqa biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni u, fil-każ ta' mikroorganizmu ħaj, il-ħruġ. Għandu jiġi vverifikat li r-reċipjenti huma konnessi b'mod korrett meta jsiru iż-żieda jew il-kampjunar. Il-gassijiet, il-media, l-aċidu jew l-alkalis, l-aġenti kontra r-ragħwa u materjali oħra introdotti f'bijoġeneraturi sterili għandhom ikunu sterili fejn xieraq.
- VII.11. Jista' jkun mehtieġ monitoraġġ kontinwu ta' xi proċessi tal-produzzjoni, bħall-fermentazzjoni, (eż. il-monitoraġġ kontinwu ta' parametri bħat-temperatura, il-pH, il-pO₂, is-CO₂ u r-rata ta' alimentazzjoni jew is-sors tal-karbonju fir-rigward tat-tkabbir taċ-ċelloli) u tali data għandha tiffirma parti mir-rekord tal-lott. Għandha tinghata kunsiderazzjoni speċjali lill-kontrolli tal-kwalità mehtieġa meta tintuża koltura kontinwa.

⁽¹⁰⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "żona nadifa/kontenuta" tfisser żona mibnija u operata b'tali mod li tilhaq l-għanijiet kemm ta' żona nadifa kif ukoll ta' żona kontenuta fl-istess hin.

- VII.12. Il-formazzjoni tal-qtar u l-produzzjoni tar-raghwa għandhom jiġu evitati jew minimizzati kemm jista' jkun matul il-manifattura. Iċ-ċentrifugazzjoni u t-tahlit tal-prodotti jistgħu jwasslu għall-formazzjoni ta' aerosol. Għalhekk, tali attivitajiet għandhom jiġu kontenuti b'mod adegwat bil-ħsieb li jiġi minimizzat ir-riskju ta' kontaminazzjoni kroċjata jew, fejn rilevanti, ir-riskji għall-operaturi jew għall-ambjent.
- VII.13. It-tixrid aċċidentali, speċjalment ta' organiżmi hajjin, għandu jiġi ttrattat malajr u b'mod sikur. Għandhom ikunu disponibbli miżuri ta' dekontaminazzjoni vvalidati għal kull organiżmu jew grupp ta' organiżmi relatati. Meta jkunu involuti razez differenti ta' speċijiet ta' batterji singoli jew viruses simili ħafna, il-proċess ta' dekontaminazzjoni jista' jiġi vvalidat b'razza rappreżentattiva waħda, sakemm ma jkunx hemm raġuni għaliex dawn jistgħu jvarjaw b'mod sinifikanti fir-reżistenza tagħhom għall-aġent(i) involut(i).
- VII.14. Il-materjali ta' produzzjoni u kontroll, inkluż id-dokumenti, li huma ovvjament ikkontaminati, bħal minn tixrid jew aerosols, jew jekk ikun involut xi organiżmu potenzjalment perikoluż, għandhom jiġu dekontaminati b'mod adegwat, inkella tiġi ttrasferita l-informazzjoni b'mezzi oħra.
- VII.15. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet biex jiġu evitati l-kontaminazzjoni jew il-konfużjoni matul l-inkubazzjoni. Għandhom jintużaw inkubaturi separati għal kontenituri infettati u għal dawk mhux infettati u anke b'mod generali għal organiżmi jew ċelloli differenti. Inkubaturi li fihom aktar minn tip wieħed ta' organiżmu jew ċellola huma aċċettabbli biss jekk jittiehdu passi adegwati biex jiġu ssiġillati u segregati l-kontenituri, kif ukoll tiġi dekontaminata s-superfiċe tagħhom. Ir-riċipjenti tal-koltura u kwalunkwe kontenitur ieħor għandhom ikunu ttikkettati bir-reqqa u b'mod ċar. Għandhom jiġu stabbiliti proċeduri speċifiċi ta' tindif/dekontaminazzjoni għall-inkubaturi.
- VII.16. F'kazijiet fejn issir inattivazzjoni tal-virus jew proċess ta' tnehhija matul il-manifattura, għandhom jittiehdu miżuri biex jiġi evitat ir-riskju ta' kontaminazzjoni mill-ġdid ta' prodotti ttrattati minn prodotti mhux ittrattati. Riċipjenti li jkun fihom prodotti inattivati ma għandhomx jinfethu jew jittiehdu kampjuni minnhom f'żoni li jkun fihom aġenti bijoloġiċi hajjin. Għall-prodotti sterili u għall-manifattura aseptika, l-immaniġġar għandu jsir f'konformità l-Anness I.
- VII.17. Il-proċess ta' inattivazzjoni għall-organiżmi hajjin għandu jiġi vvalidat. Għall-prodotti li jiġu inattivati biż-żieda ta' reaġent (eż. il-mikroorganiżmi matul il-manifattura tal-vaċċin), il-proċess tagħhom għandu jiżgura l-inattivazzjoni shiħa tal-organiżmu ħaj u jipprevjeni kwalunkwe kontaminazzjoni sussegwenti minn kwalunkwe superfiċe tat-tagħmir.
- VII.18. Meta t-tagħmir tal-kromatografija jintuża fil-manifattura ta' kampanji u f'ambjenti b'diversi prodotti, għandha tiġi implimentata strateġija ta' kontroll xierqa (ibbażata fuq il-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskju) għall-matricijiet, l-alloggi u t-tagħmir assoċjat. L-użu mill-ġdid tal-istess matrici fi stadji differenti tal-ipproċessar huwa skoraggut. Meta jsehh dan, tali użu mill-ġdid għandu jkun appoġġat minn data ta' validazzjoni xierqa. Għandhom jiġu definiti l-kriterji ta' aċċettazzjoni, il-kundizzjonijiet operattivi, il-metodi ta' rigenerazzjoni, it-tul tal-ħajja, u l-metodi ta' sanitizzazzjoni jew sterilizzazzjoni tal-kolonni tal-kromatografija.
- VII.19. Ir-reqwiziti applikabbli għal meta jintużaw tagħmir u materjali rradjati, huma stabbiliti fl-Anness VII.
- VII.20. Il-mili għandu jsir kemm jista' jkun malajr wara l-produzzjoni. Il-kontenituri ta' prodott fi kwantitajiet kbar qabel il-mili għandhom jiġu ssiġillati, ittikkettati kif xieraq u maħżuna f'kundizzjonijiet speċifikati ta' temperatura.
- VII.21. Meta jkun hemm dewmien bejn il-mili tal-kontenituri finali u t-tikkettar u l-imballaġġ tagħhom, għandhom jiġu stabbiliti proċeduri għall-ħżin ta' kontenituri mhux ittikkettati sabiex tiġi evitata l-konfużjoni u biex jiġu żgurati kundizzjonijiet ta' ħżin sodisfaċenti. Għandha tinghata attenzjoni speċjali lill-ħżin ta' prodotti fotosensittivi jew soġġetti għas-shana. Għandhom jiġu speċifikati t-temperaturi tal-ħżin.
- VII.22. Għandha tiġi implimentata sistema li tiżgura l-integrità u l-ġheluq tal-kontenituri wara l-mili meta l-prodotti finali jew is-sustanzi intermedji jgħolqu riskji speċifiċi u għandhom jiġu stabbiliti proċeduri biex jittrattaw kwalunkwe tnixxija jew tixrid. Għandu jkun hemm ukoll proċeduri fis-sehh fir-rigward tal-operazzjonijiet tal-mili u tal-imballaġġ sabiex il-prodott jinżamm fil-limiti speċifikati rilevanti, eż. il-ħin u/jew it-temperatura.

VII.23. L-immaniġġar ta' kunjetti (inkluż il-limitu massimu tagħhom) li jkun fihom l-agenti bijoloġiċi hajjin għandu jsir sabiex tiġi evitata l-kontaminazzjoni ta' prodotti oħra jew il-hruġ tal-agenti hajjin fl-ambjent tax-xogħol jew fl-ambjent estern. Il-vijabbiltà ta' dawn l-organizmi u l-klassifikazzjoni bijoloġika tagħhom għandhom jitqiesu bħala parti mill-ġestjoni ta' dawn ir-riskji.

VII.24. Għandha tiġi żgurata l-adegwatezza tal-materjali primarji tal-imballaġġ filwaqt li jitqiesu l-karatteristiċi tal-prodott u l-kundizzjonijiet tal-ħżin (eż. prodotti li għandhom jinħażnu f'temperatura baxxa hafna). Il-kompatibbiltà tat-tikketti ma' temperaturi tal-ħżin baxxi hafna, meta jintużaw temperaturi bħal dawn, għandha tiġi vverifikata.

VIII. KONTROLL TAL-KWALITÀ

VIII.1. Peress li l-kontrolli għall-prodotti bijoloġiċi normalment jinvolvu tekniki analitiċi bijoloġiċi, li tipikament ikollhom varjabbiltà akbar mid-determinazzjonijiet fiżikokimiċi, għandha tingħata attenzjoni partikolari lill-kontrolli ta' waqt il-proċess. L-ittestjar tal-kontroll ta' waqt il-proċess għandu jsir fi stadji xierqa tal-produzzjoni biex jiġu kkontrollati dawk il-kundizzjonijiet li huma importanti għall-kwalità tal-prodott lest. Għandha tingħata attenzjoni partikolari lill-kontrolli tal-kwalità meta tintuża koltura kontinwa.

VIII.2. Jista' jkun mehtieġ monitoraġġ kontinwu tad-data matul il-proċess tal-produzzjoni, pereżempju l-monitoraġġ tal-parametri fiżiċi matul il-fermentazzjoni.

VIII.3. Jista' jkun mehtieġ li jinżammu kampjuni ta' prodotti intermedji f'ammont suffiċjenti u taht kundizzjonijiet xierqa ta' hażna, biex jippermettu ripetizzjoni jew konferma ta' kontroll tal-lott.

VIII.4. Fejn is-sustanzi intermedji jistgħu jinħażnu għal perjodi ta' żmien estiżi (jiem, ġimgħat jew perjodi itwal), għandha titqies l-inklużjoni ta' lottijiet ta' prodotti lesti magħmula minn materjali miżmuma għall-perjodi massimi tagħhom ta' waqt il-proċess fil-programm ta' stabbiltà li jkun għaddej.

VIII.5. Il-monitoraġġ kontinwu tal-istabbiltà jista' jehtieġ ittestjar fuq l-annimali. F'każijiet bħal dawn, fejn ma jkun disponibbli l-ebda metodu ta' ttestjar alternattiv u bl-ghan li jitnaqqas l-użu tal-annimali għal skopijiet ta' ttestjar, il-frekwenza tal-ittestjar tista' tiġi adattata skont approċċ ibbażat fuq ir-riskju. L-approċċi tal-bracketing u tal-matrixing jistgħu jiġu applikati wkoll jekk ikunu ġġustifikati xjentifikament fil-protokoll tal-istabbiltà.

VIII.6. Għall-prodotti ċellolari, it-testijiet tal-isterilità għandhom jitwettqu fuq kolturi ta' ċelloli jew banek ta' ċelloli hielsa mill-antibijotiċi biex jipprovdu evidenza għan-nuqqas ta' kontaminazzjoni batterika u fungali u biex ikunu jistgħu jiġu individwati organizzmi fastidjużi fejn xieraq.

VIII.7. Għal prodotti mediċinali bijoloġiċi b'hajja qasira fuq l-ixkaffa (jiġifieri, perjodu ta' 14-il jum jew inqas) li jehtieġu ċertifikazzjoni tal-lott qabel it-tlestija tat-testijiet kollha tal-kontroll tal-kwalità tal-prodott finali (eż. testijiet tal-isterilità), għandha tiddaħhal fis-seħh strategija ta' kontroll xierqa li tqis il-karatteristiċi speċifiċi tal-prodott u l-proċess tal-manifattura u li tqis il-kontrolli u l-attributi tal-materjali tal-bidu u tal-materja prima. Hija mehtieġa deskrizzjoni dettaljata tal-proċedura tar-rilaxx, inkluż ir-responsabbiltajiet tal-persunal differenti involut fil-valutazzjoni tal-produzzjoni u d-data analitika. Għandu jkun hemm fis-seħh valutazzjoni kontinwa tal-effettività tas-sistema ta' assigurazzjoni tal-kwalità, inkluż ir-rekords miżmuma b'tali mod li jippermetti l-evalwazzjoni tax-xerjet.

Meta t-testijiet tal-prodott finali ma jkunux disponibbli minhabba l-hajja qasira tagħhom fuq l-ixkaffa, jistgħu jiġu kkunsidrati metodi alternattivi biex tinkiseb data ekwivalenti li tippermetti ċ-ċertifikazzjoni inizjali tal-lott (eż. metodi mikrobijoloġiċi rapidi). Il-proċedura għaċ-ċertifikazzjoni u r-rilaxx tal-lott tista' titwettaq f'żewġ stadji jew aktar:

- valutazzjoni (minn persuna mahtura) tar-rekords tal-ipproċessar tal-lottijiet, ir-riżultati mill-monitoraġġ ambjentali (meta disponibbli), id-devjazzjonijiet kollha mill-proċeduri standard u r-riżultati analitiċi disponibbli;

- valutazzjoni tat-testijiet analitiċi finali u informazzjoni oħra disponibbli għaċ-ċertifikazzjoni finali mill-Persuna Kwalifikata. Għandu jkun hemm proċedura fis-seħh biex tiddekrivi l-miżuri li għandhom jittiehdu fejn jinkisbu riżultati tat-testijiet barra mill-ispeċifikazzjoni. Tali avvenimenti għandhom jiġu investigati bis-shih u għandhom jiġu dokumentati l-azzjonijiet korrettivi u preventivi rilevanti li jkunu ttiehdu għall-prevenzjoni tar-rikorrenza.

IX. REKWIZITI SPECIFIĊI GĦAT-TIPI TA' PRODOTTI MAGĦŻULA

IX.1. **Prodotti allergeniċi**

Ir-rekwiziti addizzjonali li ġejjin huma applikabbli għall-prodotti allergeniċi:

- (a) Il-materjali tas-sors għandhom jiġu deskritti f'dettall suffiċjenti biex tiġi żgurata l-konsistenza fil-provvista tagħhom, eż. l-isem komuni u xjentifiku, l-origini, in-natura, il-limiti tal-kontaminanti, il-metodu tal-gbir. Il-materjali derivati mill-annimali għandhom ikunu minn sorsi b'saħħithom. Għandu jkun hemm fis-seħh kontrolli xierqa tal-bijosigurtà għall-kolonji (eż. akari, annimali) użati għall-estrazzjoni tal-allergeni. Il-prodotti allergeniċi għandhom jinħażnu f'kundizzjonijiet definiti biex jiġi minimizzat id-deterjorament.
- (b) L-istadij tal-proċess tal-produzzjoni, fosthom il-passi ta' qabel it-trattament, l-estrazzjoni, il-filtrazzjoni, id-dijalizi, il-koncentrazzjoni jew it-nixxif bil-friza, għandhom jiġu deskritti fid-dettall u vvalidati.
- (c) Għandhom jiġu deskritti l-proċessi ta' modifika għall-manifattura tal-estratti tal-allergeni modifikati (eż. l-allergoids ⁽¹¹⁾, il-konjugati). Is-sustanzi intermedji fil-proċess tal-manifattura għandhom jiġu identifikati u kkontrollati wkoll.
- (d) It-taħlitiet tal-estratti tal-allergeni għandhom jithejjew minn estratti individwali u minn materjali ta' sors wiehed. Kull estratt individwali għandu jitqies bħala sustanza attiva wahda.

Għall-allergeni rikombinanti, japplikaw ukoll ir-rekwiziti addizzjonali fit-Taqsima IV.4.

IX.2. **Prodotti tal-immunosera tal-annimali**

Ir-rekwiziti addizzjonali li ġejjin huma applikabbli għall-prodotti tal-immunosera tal-annimali:

- (a) Għandha tingħata attenzjoni partikolari lill-kontroll tal-antigeni ta' origini bijoloġika biex jiġi żgurati l-kwalità, il-konsistenza u n-nuqqas ta' kontaminazzjoni tagħhom minn agenti aċċidentali. Il-preparazzjoni ta' materjali użati għall-immunizzazzjoni tal-annimali tas-sors (eż. l-antigeni, l-aptini ⁽¹²⁾, l-aġġuvanti, l-aġenti stabbilizzanti) kif ukoll il-kundizzjonijiet tal-ħżin għal tali materjal immedjatament qabel l-immunizzazzjoni għandhom ikunu f'konformità mal-proċeduri dokumentati.
- (b) L-iskedi tal-immunizzazzjoni, tat-test tad-demmi u tad-demmi tal-ħsad għandhom ikunu f'konformità mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.
- (c) Il-kundizzjonijiet tal-manifattura għall-preparazzjoni ta' subframmenti tal-antikorpi (eż. Fab jew F(ab')₂) u kwalunkwe modifika ulterjuri, għandhom ikunu f'konformità mal-parametri vvalidati. Meta dawn l-enzimi jkunu magħmula minn diversi komponenti, il-konsistenza tagħhom għandha tiġi żgurata.

IX.3. **Vaċċini**

Ir-rekwiziti addizzjonali li ġejjin huma applikabbli għall-vaċċini:

- (a) Meta jintuża l-bajd, għandu jiġi żgurat l-istatus tas-saħħa tal-qatgħat kollha minn sorsi użati fil-produzzjoni tal-bajd (kemm jekk ikunu merhliet speċifikati hielsa minn patoġeni, kif ukoll jekk ikunu f'saħħithom).
- (b) L-integrità tal-kontenituri użati għall-ħżin tal-prodotti intermedji u l-hinijiet taż-żamma għandha tiġi vvalidata.
- (c) Is-sekwenza taż-żieda ta' ingredjenti attivi, aġġuvanti u eċċipjenti matul il-formulazzjoni ta' prodott intermedju jew finali, għandha tkun konformi mal-ispeċifikazzjonijiet.

⁽¹¹⁾ Allergeni li huma modifikati kimikament biex titnaqqas ir-reattività tal-IgE.

⁽¹²⁾ Molekula ta' piż molekulari baxx li fiha nnifisha mhijiex antigenika, sakemm ma tkunx konjugata ma' molekula "trasportatriċi".

- (d) Meta l-manifattura jew l-ittestjar jinvolve l-immaniggar ta' organiżmi b'livell oghla ta' sikurezza bijoloġika (eż. razzi għal vaċċin antipanżootiku), għandhom ikunu fis-sehh arrangamenti xierqa ta' konteniment f'konformità mar-rekwiziti nazzjonali rilevanti. L-approvazzjonijiet rilevanti għandhom ikunu disponibbli għall-verifika.

IX.4. **Prodotti rikombinanti**

Ir-rekwiziti addizzjonali li għejjin huma applikabbli għall-prodotti rikombinanti:

- (a) Il-kundizzjonijiet tal-proċess matul it-ktabbir taċ-ċelloli, l-espressjoni tal-proteini u l-purifikazzjoni, għandhom jinżammu fil-parametri vvalidati sabiex tiġi żgurata produzzjoni konsistenti ma' firxa definita ta' impuritajiet. Skont it-tip ta' ċellola użata fil-produzzjoni, jistgħu jkunu mehtieġa miżuri addizzjonali biex tiġi żgurata s-sikurezza virali. Meta l-proċess ta' manifattura jinvolve hsad multiplu, il-perjodu ta' kultivazzjoni kontinwa għandu jkun fil-limiti speċifikati.
- (b) Il-proċessi ta' purifikazzjoni biex jitnehhew il-proteini taċ-ċelloli ospitanti mhux mixtieqa, l-aċidi nuklejiċi, il-karboidrati, il-virusi u impuritajiet oħra, għandhom ikunu fil-limiti vvalidati definiti.

IX.5. **Prodotti tal-antikorpi monoklonali**

Ir-rekwiziti addizzjonali li għejjin huma applikabbli għall-prodotti tal-antikorpi monoklonali:

- (a) L-antikorpi monoklonali jistgħu jiġu manifatturati mill-ibridomi jew mit-teknoloġija tad-DNA rikombinanti. Għandu jkun hemm fis-sehh miżuri ta' kontroll xierqa għaċ-ċelloli tas-sorsi differenti (inkluż iċ-ċelloli alimentaturi, jekk jintużaw) u l-materjali użati biex tiġi stabbilita l-linja tal-ibridomi/taċ-ċelloli biex jiġu żgurati s-sikurezza u l-kwalità tal-prodott. Għandu jiġi vverifikat li dawn ikunu fil-limiti approvati. Is-sikurezza virali hija partikolarment importanti. Id-data li toriġina minn prodotti ġġenerati mill-istess pjattaforma tat-teknoloġija tal-manifattura tista' tkun aċċettabbli biex tintwera l-adekwatezza.
- (b) Il-parametri tal-produzzjoni u tal-prodott fi tmiem iċ-ċiklu tal-produzzjoni (eż. it-temperatura, il-pH, id-densità, l-ossigenu, il-vijabbiltà taċ-ċelloli, eċċ.) u għat-terminazzjoni bikrija taċ-ċikli tal-produzzjoni, għandhom jiġu ddefiniti u mmonitorjati.
- (c) Il-kundizzjonijiet tal-manifattura għall-preparazzjoni tas-subframmenti tal-antikorpi (eż. Fab, F(ab')₂, scFv) u kwalunkwe modifika ulterjuri (eż. ir-radjotikkettar, il-konjugazzjoni, l-irbit kimiku), għandhom ikunu f'konformità mal-parametri vvalidati.

IX.6. **Prodotti mediċinali veterinarji derivati minn animali ġenetikament modifikati/bil-ġenoma editjata**

Ir-rekwiziti addizzjonali li għejjin huma applikabbli għall-prodotti mediċinali veterinarji derivati minn animali ġenetikament modifikati/bil-ġenoma editjata:

- (a) L-annimali użati għall-produzzjoni għandhom jiġu identifikati b'mod ċar u uniku u għandhom jiġu stabbiliti arrangamenti ta' riżerva fil-każ ta' telf tal-markatur primarju.
- (b) Il-ġenealoġija tal-annimali fundaturi sal-annimali tal-produzzjoni għandha tiġi ddokumentata. Peress li l-linja ġenetikament modifikata/bil-ġenoma editjata tkun derivata minn animal fundatur ġenetiku wiehed, il-materjali minn linji ġenetikament modifikati/bil-ġenoma editjata differenti ma għandhomx jithalltu.
- (c) Il-kundizzjonijiet li tahtom jinhasad il-prodott għandhom ikunu f'konformità mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. L-iskeda tal-hsad u l-kundizzjonijiet li tahtom l-annimali jistgħu jitnehhew mill-produzzjoni għandhom jitwettqu skont il-proċeduri approvati u l-limiti ta' aċċettazzjoni.
- (d) Għandha tingħata attenzjoni partikolari għad-dimostrazzjoni tal-konsistenza minn lott għal lott.

IX.7. Prodotti mediċinali veterinarji derivati minn pjanti ġenetikament modifikati/bil-ġenoma editjata

Ir-rekwiżiti addizzjonali li ġejjin huma applikabbli għall-prodotti mediċinali veterinarji derivati minn pjanti ġenetikament modifikati/bil-ġenoma editjata:

- (a) Jistgħu jkunu meħtieġa miżuri speċifiċi addizzjonali biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni tal-banek ewlenin u operattivi ġenetikament modifikati/bil-ġenoma editjata minn materjali tal-pjanti estranji u aġenti aċċidentali rilevanti. Għandha tiġi mmonitorjata l-istabbiltà tal-ġene fin-numri ta' generazzjoni definiti.
- (b) Il-pjanti għandhom jiġu identifikati b'mod ċar u uniku, il-preżenza ta' karatteristiċi ewlenin tal-pjanti, inkluż l-istatus tas-saħħa, fl-għalla kollha għandha tiġi vverifikata f'intervalli definiti matul il-perjodu ta' kultivazzjoni biex tiġi żgurata l-konsistenza tar-rendiment bejn l-għelejjel.
- (c) Għandhom jiġu definiti arranġamenti ta' sigurtà għall-protezzjoni tal-għelejjel, kull fejn ikun possibbli, biex jiġi minimizzat l-esponiment għall-kontaminazzjoni minn aġenti mikrobijoloġiċi u l-kontaminazzjoni kroċjata ma' pjanti mhux relatati. Għandhom jiġu stabbiliti miżuri biex jipprevjenu materjali bħall-pestiċidi u l-fertilizzanti milli jikkontaminaw il-prodott. Għandu jiġi stabbilit programm ta' monitoraġġ u r-riżultati kollha għandhom jiġu ddokumentati. Kwalunkwe incident għandu jiġi investigat u l-impatt tiegħu fuq il-kontinwazzjoni tal-għalla fil-programm ta' produzzjoni għandu jiġi ddeterminat.
- (d) Għandhom jiġu definiti l-kundizzjonijiet li taħthom il-pjanti jistgħu jitneħħew mill-produzzjoni. Għandhom jiġu stabbiliti limiti ta' aċċettazzjoni għall-materjali (eż. il-proteini ospitanti) li jistgħu jinterferixxu mal-proċess ta' purifikazzjoni. Għandu jiġi vverifikat li r-riżultati jkunu fil-limiti approvati.
- (e) Għandhom jiġu dokumentati l-kundizzjonijiet ambjentali (it-temperatura, ix-xita) li jistgħu jaffettwaw l-attributi tal-kwalità u r-rendiment tal-proteina rikombinanti mill-hin tat-thawwil u l-kultivazzjoni sal-ħsad u l-ħzin interim tal-materjali maħsuda. Il-prinċipji f'dokumenti bħal "Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin" ⁽¹³⁾ għandhom jitqiesu meta jitfasslu tali kundizzjonijiet.
- (f) Għandha tinghata attenzjoni partikolari għad-dimostrazzjoni tal-konsistenza minn lott għal lott.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

ANNEX III

REKWIŻITI SPECIFIĊI GĦAL ĊERTI PRODOTTI MEDICINALI VETERINARJI

Dan l-Anness jipprevedi rekwiżiti addizzjonali u adattamenti speċifiċi għar-rekwiżiti stabbiliti f'dan ir-Regolament li għandhom japplikaw għal ċerti tipi ta' prodotti mediċinali veterinarji.

Sakemm ma jkunx iddikjarat mod ieħor, ir-rekwiżiti li jinsabu f'dan l-Anness għandhom japplikaw flimkien mar-rekwiżiti previsti fir-Regolament. F'każ ta' kunflitt, għandhom jipprevalu r-rekwiżiti speċifiċi stabbiliti f'dan l-Anness.

I. PRODOTTI MEDICINALI VETERINARJI ERBALI

I.1. Filwaqt li titqies il-varjabbiltà tal-materjali erbali, il-kontroll tal-materjali erbali (is-sustanzi erbali u l-preparati erbali) użati fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji huwa partikolarment importanti.

I.2. Il-materjali erbali użati fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji għandhom ikunu ta' kwalità xierqa. L-għażla taż-żrieragħ, il-kundizzjonijiet tal-kultivazzjoni u tal-ħsad huma aspetti importanti tal-kwalità tas-sustanza erbali li jistgħu jinfluwenzaw il-konsistenza tal-prodott lest.

I.3. It-Tabella 1 turi l-applikazzjoni ta' prattiki tajbin b'rabta mal-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji.

Tabella 1

Attività	Prattika agrikola u ta' ġbir tajba	PTM għal sustanzi attivi użati fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji jew PTM għal prodotti mediċinali veterinarji, kif applikabbli	PTM għal prodotti mediċinali veterinarji
Kultivazzjoni, ġbir u ħsad tal-pjanti, tal-alka, tal-fungi u tal-likeni, u ġbir tal-effużjonijiet	Applikabbli		
Tqattigħ u tnixxif tal-pjanti, tal-alka, tal-fungi, tal-likeni u tal-effużjonijiet ⁽¹⁾	Applikabbli	Applikabbli	
Espressjoni mill-pjanti u distillazzjoni ⁽²⁾		Applikabbli	
Tifrik, ipproċessar tal-effużjonijiet, estrazzjoni mill-pjanti, frazzjonament, purifikazzjoni, koncentrazzjoni jew fermentazzjoni tas-sustanzi erbali		Applikabbli	

Attività	Prattika agrikola u ta' gbir tajba	PTM għal sustanzi attivi użati fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji jew PTM għal prodotti mediċinali veterinarji, kif applikabbli	PTM għal prodotti mediċinali veterinarji
Il-proċessar ulterjuri f'forma ta' dożaġġ, inkluż l-imballaġġ bħala prodott mediċinali veterinarju lest			Applikabbli
(¹) Il-manifatturi għandhom iwettqu dawn il-passi f'konformità mal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. Għall-passi inizjali li jsehhu fil-qasam, kif iġġustifikat fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni, għandhom japplikaw l-istandards ta' prattika agrikola u ta' gbir tajba (GACP, good agricultural and collection practice) għall-materjali tal-bidu ta' oriġini erbali. Għandha tapplika prassi tajba ta' manifattura għal passi ulterjuri ta' tqattigh u tnixxif. (²) Fir-rigward tal-espressjoni mill-pjanti u d-distillazzjoni, jekk ikun mehtieg li dawn l-attivitàjiet ikunu parti integrali mill-ħsad biex tinżamm il-kwalità tal-prodott fi hdan l-ispeċifikazzjonijiet approvati, huwa aċċettabbli li dawn jitwettqu fl-għelieqi, dment li l-kultivazzjoni tkun konformi mal-GACP. Dan l-approċċ jista' jiġi aċċettat biss f'każijiet eċċezzjonali u dment li jkun miftiehem fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni rilevanti. Għall-attivitàjiet imwettqa fil-qasam, għandhom jiġu żgurati d-dokumentazzjoni, il-kontroll u l-validazzjoni xierqa skont il-prinċipji ta' manifattura tajba.			

I.4. Il-materjali erbali użati fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji għandhom jikkonformaw ma' dan li ġej:

- (a) L-ispeċifikazzjonijiet għandhom jiġu stabbiliti f'konformità mal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u għandhom jinkludu:
- l-isem xjentifiku binomjali tal-pjanta (il-ġeneru, l-ispeċi, is-sottospeċi/il-varjetà u l-awtur (eż. Linnaeus); għandha tiġi pprovduta wkoll informazzjoni rilevanti oħra bħall-isem tal-kultivar u l-kemotip, kif xieraq;
 - id-dettalji tas-sors tal-pjanta (il-pajjiż jew ir-reġjun tal-oriġini, u fejn applikabbli, il-kultivazzjoni, il-hin tal-ħsad, il-proċeduri tal-ġbir, il-pestiċidi possibbli użati, il-kontaminazzjoni radjuattiva possibbli eċċ.);
 - liema parti(jiet) tal-pjanta qed tintuża/jintużaw;
 - meta tintuża pjanta mnixxa, is-sistema tat-tnixxif għandha tiġi speċifikata;
 - deskrizzjoni tas-sustanza erbali u l-eżami makro u mikroskopiku tagħha;
 - testijiet ta' identifikazzjoni xierqa inklużi, fejn xieraq, testijiet ta' identifikazzjoni għal kostitwenti b'attività terapewtika magħrufa jew markaturi. Testijiet distintivi speċifiċi huma mehtieġa meta sustanza erbali tista' tiġi adulterata/sostitwita. Kampjun awtentiku ta' referenza għandu jkun disponibbli għall-finijiet ta' identifikazzjoni;
 - il-kontenut tal-ilma għas-sustanzi erbali, li għandu jiġi ddeterminat skont il-Farmakopea Ewropea;
 - l-assaġġ ta' kostitwenti ta' attività terapewtika magħrufa jew, fejn xieraq, ta' markaturi;
 - il-metodi biex tiġi determinata l-possibbiltà ta' kontaminazzjoni tal-pestiċidi u l-limiti aċċettati, skont il-metodi tal-Farmakopea Ewropea jew, fin-nuqqas tagħhom, b'metodu vvalidat xieraq, sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor;
 - it-testijiet biex tiġi determinata l-kontaminazzjoni fungali u/jew mikrobjali, inkluż l-aflatossini, mikotossini oħra, infestazzjonijiet ta' pesti u l-limiti aċċettati, kif xieraq;

- it-testijiet għal metalli tossiċi u għal kontaminanti u adulteranti probabbli, kif xieraq;
- it-testijiet għal materjali barranin, kif xieraq;
- kwalunkwe test addizzjonali ieħor skont il-monografija ġenerali tal-Farmakopea Ewropea dwar sustanzi erbali jew skont il-monografija speċifika tas-sustanza erbali, kif xieraq.

Għandu jiġi speċifikat kwalunkwe trattament użat biex titnaqqas il-kontaminazzjoni fungali/mikrobika jew infestazzjoni oħra.

L-ispeċifikazzjonijiet għandhom jinkludu d-dettalji tal-proċess, it-testijiet u l-limiti għar-residwi, kif xieraq.

- (b) Il-fornituri ta' materjali erbali għandhom jikkonformaw ma' prattika agrikola u ta' għbir tajba. Il-fornituri għandhom jiġu awditjati mill-manifattur tal-prodott mediċinali veterinarju erbali f'konformità mal-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità. Tali awditi jistgħu jiġu esternalizzati.
- I.5. Għandhom jittiehdu l-prekawzjonijiet li ġejjin fir-rigward taż-żoni tal-ħżin għall-materjali erbali użati fil-produzzjoni ta' prodotti mediċinali veterinarji:
- (a) għandhom jiġu implimentati miżuri effettivi biex jiġi evitat it-tixrid ta' insetti, annimali oħra jew mikroorganismi li jiddaħhlu mas-sustanza erbali, biex tiġi evitata l-fermentazzjoni jew it-tkabbir tal-moffa u biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni kroċjata. Għandhom jintużaw żoni magħluqa u separati għall-kwarantina ta' sustanzi erbali li jkunu deħlin u għas-sustanzi erbali approvati;
- (b) iż-żoni tal-ħżin għandhom ikunu aerati tajjeb, u l-kontenituri għandhom jitqiegħdu b'tali mod li jippermettu ċ-ċirkolazzjoni libera tal-arja;
- (c) fejn mehtieg, għandhom jiġu definiti u mmonitorjati kundizzjonijiet speċifiċi ta' umdità, temperatura jew protezzjoni mid-dawl.
- I.6. L-identità u l-kwalità tal-materjali erbali u tal-prodotti mediċinali erbali għandhom jiġu determinati f'konformità mal-gwida Ewropea attwali rilevanti dwar il-kwalità u l-ispeċifikazzjonijiet għall-prodotti mediċinali erbali u l-prodotti mediċinali erbali tradizzjonali jew, fejn rilevanti, mar-rekwiziti tal-monografiji rilevanti speċifiċi tal-Farmakopea Ewropea.
- I.7. L-istruzzjonijiet tal-ipproċessar għandhom jiddeskrivu l-operazzjonijiet differenti li għandhom jitwettqu fuq is-sustanza erbali bħat-tindif, it-tnixxif, it-tifrik u t-tgħarbil, inkluż il-hin u t-temperaturi tat-tnixxif, u l-metodi użati għall-kontroll tad-daqs tal-qtugħ jew id-daqs tal-partikoli. Għandhom jiġu żviluppati struzzjonijiet bil-miktub u għandhom jinżammu rekords biex jiġi żgurat li kull kontenitur ta' sustanza erbali jiġi eżaminat bir-reqqa biex tiġi individwata kwalunkwe adulterazzjoni/sostituzzjoni jew preżenza ta' materja barranija, bħal biċċiet tal-metall jew tal-ħgieġ, partijiet tal-annimali jew eskrement, ġebel, ramel, jew taħsir u sinjali ta' diżintegrazzjoni.
- L-istruzzjonijiet tal-ipproċessar għandhom jiddeskrivu wkoll it-tgħarbil tas-sigurtà jew metodi oħra ta' tneħħija ta' materjali barranin u proċeduri xierqa għat-tindif/għall-għażla tal-materjal tal-pjanti qabel il-ħżin tas-sustanza erbali approvata jew qabel il-bidu tal-manifattura.
- Għall-produzzjoni ta' preparat erbali, l-istruzzjonijiet għandhom jinkludu d-dettalji tas-solvent, il-hin u t-temperatura tal-estrazzjoni, id-dettalji ta' kwalunkwe stadju ta' konċentrazzjoni u l-metodi użati.
- I.8. Jekk it-trab jiġi ġġenerat matul l-ipproċessar (inkluż it-tehid tal-kampjuni), l-użu tal-estrazzjoni tat-trab, bini apposta jew mezzi oħra għandhom jitqiesu biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni kroċjata u jiġi ffaċilitat it-tindif.
- I.9. It-tagħmir u l-materjali ta' filtrazzjoni użati fil-proċess tal-manifattura għandhom ikunu kompatibbli mas-solvent tal-estrazzjoni, sabiex jiġi evitat kwalunkwe rilaxx jew assorbiment mhux mixtieq tas-sustanza li jista' jaffettwa l-prodott.

- I.10. Minhabba l-fatt li l-pjanti mediċinali/is-sustanzi erbali huma eteroġenji fin-natura tagħhom, għandhom jiġu implimentati l-miżuri li ġejjin fir-rigward tal-kampjunar:
- (a) kull lott għandu jiġi identifikat bid-dokumentazzjoni tiegħu stess;
 - (b) kampjun ta' referenza tal-materjal tal-pjanti huwa meħtieġ, speċjalment f'dawk il-każijiet fejn is-sustanza erbali mhijiex deskritta fil-Farmakopea Ewropea jew fi Farmakopea oħra ta' Stat Membru. Huma meħtieġa kampjuni ta' materjal tal-pjanti mhux mithun jekk jintużaw it-trabijiet.

- I.11. Il-persunal tal-kontroll tal-kwalità għandu jkollu kompetenza u esperjenza partikolari f'sustanzi erbali, preparati erbali u/jew prodotti mediċinali erbali sabiex ikun jista' jwettaq testijiet ta' identifikazzjoni u jirrikonoxxi l-adulterazzjoni, il-preżenza ta' tkabbir tal-fungi, l-infestazzjonijiet, in-nuqqas ta' uniformità fi hdan kunsinna ta' materjal mhux ipproċessat, eċċ.

II. PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI MAHSUBA GĦALL-INKORPORAZZJONI F'GĦALF MEDIKAT

- II.1. Minhabba li l-manifattura ta' tahlitiet medikati lesti minn qabel teħtieġ l-użu ta' kwantitajiet kbar ta' materjal veġetali li x'aktarx jattira insetti u rodituri, huwa partikolarment importanti li jiġi żgurat li l-bini jkun imfassal, mghammar u operat b'mod li jimminimizza r-riskju tal-intrużjoni tagħhom fis-sit. Għandhom jiġu stabbiliti sistemi mtejbja għall-kontroll tal-pesti biex jiġi mmonitorjat u minimizzat id-dhul tal-pesti u biex, fejn xieraq, tittiehed azzjoni.
- II.2. Minhabba l-volum kbir ta' trab iġġenerat matul il-produzzjoni ta' materjal fi kwantitajiet kbar għat-tahlitiet lesti minn qabel, għandha tinghata attenzjoni speċifika għall-hteġa li tiġi evitata l-kontaminazzjoni kroċjata u li jiġi ffaċilitat it-tindif, pereżempju permezz tal-installazzjoni ta' sistemi ta' trasport issiġillati u l-estrazzjoni tat-trab, kull meta jkun possibbli. L-installazzjoni ta' sistemi bhal dawn, madankollu, ma tneħħix il-hteġa għal tindif regolari taż-żoni ta' produzzjoni.
- II.3. Partijiet mill-proċess li x'aktarx ikollhom influwenza avversa sinifikanti fuq l-istabbiltà tal-ingredjent(i) attiv(i) (eż. l-użu tal-fwar fil-manifattura tal-pellets), għandhom jitwettqu b'mod uniformi minn lott għal lott.
- II.4. Kull meta jkun possibbli, il-manifattura ta' tahlitiet lesti minn qabel għandha ssir f'żoni ddedikati li, jekk possibbli, ma jiffurmawx parti mill-impjant ewlieni tal-manifattura. Alternattivament, tali żoni ddedikati għandhom ikunu mdawra b'żona ta' lqugħ sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' kontaminazzjoni ta' żoni oħra ta' manifattura.

III. PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI EKTOPARASSITIĊI

Il-prodotti mediċinali veterinarij ektoparassitiċi għall-applikazzjoni esterna fuq l-annimali jistgħu jiġu prodotti u mimlija fuq manifattura ta' kampanja f'żoni speċifiċi għall-pestiċidi. Madankollu, kategoriji oħra ta' prodotti mediċinali veterinarij ma għandhomx jiġu prodotti f'tali żoni.

IV. LIKWIDI, KREMI U INGWENTI

Peress li l-likwidi, il-kremi u l-ingwenti jistgħu jkunu partikolarment suxxettibbli għal kontaminazzjoni mikrobika u kontaminazzjoni oħra matul il-manifattura, għandhom jiġu kkunsidrati l-miżuri li ġejjin:

- (a) l-użu ta' sistemi magħluqa għall-ipproċessar u t-trasferiment huwa rakkomandat. F'każijiet fejn il-prodotti jew il-kontenituri nodfa miftuħa jkunu esposti għall-ambjent, għandu jkun hemm ventilazzjoni effettiva b'arja ffiltrata;
- (b) it-tankijiet, il-kontenituri, il-pajpijiet u l-pompi għandhom ikunu mfaċilitaw u installati biex jiffaċilitaw it-tindif. B'mod partikolari, it-tagħmir għandu jinkludi minimu ta' ferġat meġta jew siti fejn ir-residwi jistgħu jakkumulaw u jippromwovu l-proliferazzjoni mikrobika;
- (c) l-użu tal-apparat tal-ħġieġ għandu jiġi evitat kull meta jkun possibbli. Hafna drabi, l-azzar inossidabbli ta' kwalità għolja jkun il-materjal tal-għażla għall-partijiet li jiġu f'kuntatt mal-prodott;

- (d) il-kwalità kimika u mikrobijoloġika tal-ilma użat fil-produzzjoni għandha tiġi speċifikata u mmonitorjata. Għandha tingħata attenzjoni fil-manutenzjoni tas-sistemi tal-ilma sabiex jiġi evitat ir-riskju ta' proliferazzjoni mikrobika. Wara kwalunkwe sanitizzazzjoni kimika tas-sistemi tal-ilma, għandha tiġi applikata proċedura ta' iflaxxjar invalidata biex jiġi żgurat li l-aġent sanitizzanti jkun tneħħa b'mod effettiv;
- (e) il-materjali li x'aktarx iwaqqgħu l-fibri jew kontaminanti oħra, bħall-kartun jew il-pallets tal-injam, ma għandhomx jidhlu fiż-żoni fejn ikunu esposti l-prodotti jew il-kontenituri nodfa;
- (f) l-omoġeneità tat-taħlitiet jew tas-sospensjonijiet għandha tinzamm matul il-mili. Għandha tingħata attenzjoni speċjali fil-bidu ta' proċess ta' mili, wara waqfien u fit-tmiem tal-proċess biex jiġi żgurat li tinzamm l-omoġeneità;
- (g) meta l-prodott lest ma jiġix imballat minnufih, il-perjodu massimu tal-ħżin u l-kundizzjonijiet tal-ħżin għandhom jiġu speċifikati u rrispettati.

V. GASSIJET MEDICINALI

V.1. Kamp ta' applikazzjoni

Din it-Taqsima tipprevedi rekwiżiti addizzjonali li huma applikabbli għall-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom gassijiet mediċinali. Għall-finijiet ta' din it-Taqsima, it-terminu "gass" ikopri kwalunkwe sustanza li hija kompletament gassuża f'1,013 bar u +20 °C jew li għandha pressjoni ta' fwar ta' aktar minn 3 bar f'temperatura ta' +50 C.

Fil-każ eċċezzjonali ta' manifattura kontinwa, fejn l-ebda hażna intermedja tal-gass bejn il-manifattura tas-sustanza attiva u l-manifattura tal-prodott mediċinali ma tkun possibbli, il-proċess kollu (mill-materjali tal-bidu tas-sustanza attiva sal-prodott mediċinali lest) jaqa' taht il-kamp ta' applikazzjoni ta' dan ir-Regolament.

V.2. Persunal

Il-persunal għandu jkun imħarreg speċifikament dwar il-perikli speċifiċi minn dawn il-prodotti; il-programmi ta' taħriġ għandhom jinkludu sewwieqa tat-trakkijiet bit-tankers u persunal subkuntrattat li jista' jinfluwenza l-kwalità tal-gassijiet mediċinali (bħal persunal inkarigat mill-manutenzjoni taċ-ċilindri ⁽¹⁾ jew tal-valvi).

V.3. Bini

V.3.1. Iċ-ċilindri u r-reċipjenti krijoġeniċi mobbli ⁽²⁾ għandhom jiġu ċekkjati, ippreparati, mimlija u maħżuna f'żoni separati minn gassijiet mhux mediċinali, u ma għandu jkun hemm l-ebda skambju ta' ċilindri/reċipjenti krijoġeniċi mobbli bejn dawn iż-żoni. Madankollu, huwa aċċettabbli li jiġu vverifikati, ippreparati, mimlija u maħżuna gassijiet oħra fl-istess żoni, dment li tali operazzjonijiet jitwettqu skont prassi tajba ta' manifattura.

V.3.2. Il-bini għandu jkun imfassal biex jipprovdi żoni mmarkati separati għal gassijiet differenti u identifikazzjoni ċara kif ukoll segregazzjoni taċ-ċilindri/tar-reċipjenti krijoġeniċi mobbli fi stadji varji tal-ipproċessar (eż. "stennija għall-iċċekkjar" "stennija għall-mili", "kwarantina", "iċċertifikat", "irrifjutat", "kunsinni ppreparati"). Il-metodu użat biex jinkisbu dawn il-livelli varji ta' segregazzjoni se jiddependi fuq in-natura, il-firxa u l-komplessità tal-operazzjoni ġenerali. Jistgħu jintużaw żoni tal-art demarkati, divizjonijiet, barrieri, sinjali, tikketti jew mezzi xierqa oħra.

V.3.3. Iċ-ċilindri/ir-reċipjenti krijoġeniċi tad-dar ⁽³⁾ (kemm jekk vojta wara l-għażla jew il-manutenzjoni u kemm jekk mimlijin) għandhom jinħażnu taht għata u jiġu protetti minn kundizzjonijiet ħżiena tat-temp. Iċ-ċilindri mimlija/ir-reċipjenti krijoġeniċi mobbli għandhom jinħażnu b'mod li jiżgura li jiġu kkunsinnati fi stat nadif, kompatibbli mal-ambjent li fih se jintużaw.

⁽¹⁾ Għall-finijiet ta' din it-Taqsima, "ċilindru" tfisser kontenitur, normalment ċilindriku, adattat għal gass kompressat, likwifikat jew mahlul, mgħammar b'apparat li jirregola l-hruġ spontanju ta' gass fi pressjoni atmosferika u f'temperatura ambjentali.

⁽²⁾ Għall-finijiet ta' din it-Taqsima, "reċipjent krijoġeniku mobbli" tfisser kontenitur mobbli iżolat termalment u mfassal biex iżomm il-kontenut fi stat likwidu. Dan it-terminu ma jinkludix it-tankers.

⁽³⁾ Għall-finijiet ta' din it-Taqsima, "reċipjent krijoġeniku tad-dar" tfisser reċipjent krijoġeniku mobbli mfassal biex iżomm l-ossiġenu likwidu u jiddispensa l-ossiġenu gassuż fid-dar tal-pazjenti.

V.3.4. Il-kundizzjonijiet speċifiċi tal-ħżin meħtieġa mill-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni (eż. għat-tahlitiet tal-gass fejn issehh is-separazzjoni tal-fażi mal-iffriżar) għandhom jiġu rispettati.

V.4. Tagħmir

V.4.1. It-tagħmir għandu jkun imfassal biex jiżgura li l-gass it-tajjeb jimtela fil-kontenitur it-tajjeb ⁽⁴⁾. Normalment, ma għandu jkun hemm l-ebda konnessjoni inkroċjata bejn pipelines li jgħorru gassijiet differenti. Jekk ikunu meħtieġa konnessjonijiet inkroċjati (eż. tagħmir għall-mili ta' tahlitiet) bħala parti mill-proċess ta' kwalifika, għandu jiġi żgurat li ma jkun hemm l-ebda riskju ta' kontaminazzjoni kroċjata bejn il-gassijiet differenti. Barra minn hekk, il-manifolds ⁽⁵⁾ għandhom ikunu mghammra b'konnessjonijiet speċifiċi. L-użu ta' konnessjonijiet li jissodisfaw standards differenti fl-istess sit tal-mili għandu jiġi kkontrollat bir-reqqa, kif ukoll l-użu ta' adapters li jistgħu jkunu meħtieġa biex jiġu evitati s-sistemi speċifiċi ta' konnessjonijiet tal-mili.

V.4.2. It-tankijiet ⁽⁶⁾ u t-tankers ⁽⁷⁾ għandhom ikunu ddedikati għal kwalità tal-gass waħda u definita. Madankollu, il-gassijiet mediċinali jistgħu jinħażnu jew jiġu ttrasportati fl-istess tankijiet/kontenituri għall-ħażna intermedja/tankers bħall-istess gass mhux mediċinali, dment li l-kwalità ta' dan tal-aħħar tkun mill-inqas ugwali għall-kwalità tal-gass mediċinali, li jinżammu l-istandards ta' prassi tajba ta' manifattura u li l-approċċ ikun iġġustifikat skont il-principji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità.

V.4.3. Sistema komuni li tforni l-gass lil manifolds tal-gass mediċinali u mhux mediċinali hija aċċettabbli biss jekk ikun hemm metodu vvalidat biex jiġi evitat fluss lura mil-linja tal-gass mhux mediċinali għal-linja tal-gass mediċinali.

V.4.4. Il-manifolds tal-mili għandhom ikunu dedikati għal gass mediċinali wieħed jew għal tahlita partikolari ta' gassijiet mediċinali. F'kazijiet eċċezzjonali, il-mili tal-gassijiet użati għal skopijiet mhux mediċinali fuq manifolds użati għall-gassijiet mediċinali jista' jkun aċċettabbli jekk ikun debitament ġustifikat u mwettaq taht kontroll. F'dawn il-każijiet, il-kwalità tal-gass mhux mediċinali għandha tkun mill-inqas ugwali għall-kwalità meħtieġa tal-gass mediċinali u għandhom jinżammu l-istandards ta' prassi tajba ta' manifattura. Barra minn hekk, f'kazijiet bħal dawn, il-mili għandu jsir fuq manifattura ta' kampanja.

V.4.5. L-operazzjonijiet ta' tiswija u manutenzjoni (inkluż it-tindif u t-tbattil totali ⁽⁸⁾) tat-tagħmir ma għandhomx jaffettwaw hażin il-kwalità tal-gassijiet mediċinali. B'mod partikolari, il-proċeduri għandhom jiddeskrivu l-miżuri li għandhom jittiehdu wara operazzjonijiet ta' tiswija u manutenzjoni li jinvolvu ksur tal-integrità tas-sistema. B'mod speċifiku, għandu jintwera li t-tagħmir huwa hieles minn kwalunkwe kontaminazzjoni li tista' taffettwa hażin il-kwalità tal-prodott lest qabel ma jiġi rilaxxat għall-użu. Għandhom jinżammu rekords.

V.4.6. Proċedura għandha tiddeskrivi l-miżuri li għandhom jittiehdu meta tanker jerga' jidhol fis-servizz tal-gass mediċinali (wara li jittrasporta gass mhux mediċinali skont il-kundizzjonijiet imsemmija fit-Taqsima V.4.2, jew wara operazzjoni ta' manutenzjoni), li għandha tinkludi ttestjar analitiku xieraq.

V.5. Dokumentazzjoni

V.5.1. Id-data inkluża fir-rekords għal kull lott ta' gassijiet mediċinali għandha tiżgura li kull kontenitur mimli jkun traċċabbli għal aspetti sinifikanti tal-operazzjonijiet ta' mili rilevanti. Kif xieraq, għandu jiddaħhal dan li ġej:

- l-isem tal-prodott;
- in-numru tal-lott;

⁽⁴⁾ Għall-finijiet ta' din it-Taqsima, "kontenitur" tfisser reċipjent krijoġeniku (tank, tanker jew tip iehor ta' reċipjent krijoġeniku mobbli) ċilindru, sett ta' ċilindri jew kwalunkwe imballaġġ iehor li jkun f'kuntatt dirett mal-gass.

⁽⁵⁾ Għall-finijiet ta' din it-Taqsima, "manifold" tfisser tagħmir jew apparat imfassal biex jippermetti li kontenitur tal-gass wieħed jew aktar jitbattal jew jimtela fl-istess hin.

⁽⁶⁾ Għall-finijiet ta' din it-Taqsima, "tank" tfisser kontenitur statiku iżolat termalment imfassal għall-ħażna ta' gass likwifikat jew krijoġeniku. Tank jista' jissejjaħ ukoll "reċipjent krijoġeniku fiss".

⁽⁷⁾ Għall-finijiet ta' din it-Taqsima, "tanker" tfisser kontenitur iżolat termalment u mwahhal fuq vettura għat-trasport ta' gass likwifikat jew krijoġeniku.

⁽⁸⁾ Għall-finijiet ta' din it-Taqsima, "tbattil totali" tfisser it-tnehhija ta' gass residwu minn kontenitur/sistema, l-ewwel permezz ta' pressurizzazzjoni u mbagħad permezz tal-ivventjar tal-gass użat għat-tbattil totali sa 1,013 bar.

- id-data u l-hin tal-operazzjoni tal-mili;
- l-identifikazzjoni tal-persuna/i li qed twettaq/iwettqu kull pass sinifikanti (eż. l-ikklijar tal-linja, il-wasla, il-preparazzjoni qabel il-mili, il-mili eċċ.);
- ir-referenza/i tal-lott(ijiet) għall-gass(ijiet) użat(i) għall-operazzjoni tal-mili, inkluż l-istatus;
- it-tagħmir użat (eż. il-mili tal-manifold);
- il-kwantità ta' ċilindri/reċipjenti krijogeniċi mobbli qabel il-mili, inkluż ir-referenzi ta' identifikazzjoni individwali u l-kapaċità(jiet) tal-ilma;
- l-operazzjonijiet ta' mili minn qabel imwettqa;
- il-parametri ewlenin li huma meħtieġa biex jiġi żgurat il-mili korrett f'kundizzjonijiet standard;
- ir-riżultati tal-verifiki xierqa biex jiġi żgurat li ċ-ċilindri/ir-reċipjenti krijogeniċi mobbli jkunu mtlew;
- kampjun tat-tikketta tal-lott;
- l-ispeċifikazzjoni tal-prodott lest u r-riżultati tat-testijiet tal-kontroll tal-kwalità (inkluż ir-referenza għall-istatus tal-kalibrazzjoni tat-tagħmir tat-test);
- il-kwantità ta' ċilindri/reċipjenti krijogeniċi mobbli rrifjutati, bir-referenzi ta' identifikazzjoni individwali u r-raġunijiet għaċ-ċaħdiet;
- id-dettalji ta' kwalunkwe problema jew avveniment mhux tas-soltu, u l-awtorizzazzjoni ffirmata għal kwalunkwe devjazzjoni mill-istruzzjonijiet għall-mili;
- id-dikjarazzjoni ta' ċertifikazzjoni mill-persuna kwalifikata, id-data u l-firma.

V.5.2. Għandhom jinżammu rekords għal kull lott ta' gass mahsub biex jiġi kkunsinnat f'tankijiet f'faċilitajiet tal-kura tas-saħħa. Dawn ir-rekords għandhom, kif xieraq, jinkludu dan li ġej:

- l-isem tal-prodott;
- in-numru tal-lott;
- ir-referenza ta' identifikazzjoni għat-tank;
- id-data u l-hin tal-operazzjoni tal-mili;
- l-identifikazzjoni tal-persuna(i) li qed timla/jimlew it-tank (tanker);
- ir-referenza għat-tanker (tank) fornitur, ir-referenza għall-gass tas-sors, kif applikabbli;
- id-dettalji rilevanti dwar l-operazzjoni tal-mili;
- l-ispeċifikazzjoni tal-prodott lest u r-riżultati tat-testijiet tal-kontroll tal-kwalità (inkluż ir-referenza għall-istatus tal-kalibrazzjoni tat-tagħmir tat-test);
- id-dettalji ta' kwalunkwe problema jew avveniment mhux tas-soltu, u l-awtorizzazzjoni ffirmata għal kwalunkwe devjazzjoni mill-istruzzjonijiet għall-mili;
- id-dikjarazzjoni ta' ċertifikazzjoni mill-persuna kwalifikata, id-data u l-firma.

V.6. Produzzjoni

V.6.1. It-trasferimenti u l-kunsinni ta' gass krijoġeniku u likwifikat ⁽⁹⁾ għandhom isiru f'konformità mar-rekwiżiti li ġejjin:

- (a) It-trasferiment ta' gassijiet krijoġeniċi jew likwifikati mill-hażna primarja, inkluż il-kontrolli qabel it-trasferiment, għandu jkun skont il-proċeduri vvalidati mfassla biex jevitaw il-possibbiltà ta' kontaminazzjoni. Il-linji ta' trasferiment għandhom ikunu mghammra b'valvi unidirezżjonali ⁽¹⁰⁾ jew alternattivi xierqa ohra. Il-konnessjonijiet flessibbli, il-pajpijiet flessibbli tal-akkoppjament u l-konnetturi għandhom jiġu flaxxjati bil-gass rilevanti qabel ma jintużaw.
- (b) Il-pajpijiet flessibbli tat-trasferiment użati biex jimtlew it-tankijiet u t-tankers għandhom ikunu mghammra b'konnessjonijiet speċifiċi għall-prodott. L-użu ta' adapters li jippermettu l-konnessjoni ta' tankijiet u tankers mhux dedikati għall-istess gassijiet għandu jiġi kkontrollat b'mod adegwat.
- (c) Kunsinni ta' gass jistgħu jiġu miżjuda ma' tankijiet li jkun fihom l-istess kwalità definita ta' gass dment li jiġi ttestjat kampjun biex jiġi żgurat li l-kwalità tal-gass ikkunsinnat tkun aċċettabbli. Dak il-kampjun jista' jittiehed mill-gass li għandu jiġi kkunsinnat jew mit-tank riċevitur wara l-kunsinna.
- (d) Il-mili tat-tankijiet miżmuma mill-klijenti fil-bini tal-klijent għandu jsir f'konformità mat-Taqsima V.7.3.

V.6.2. Il-mili u t-tikkettar taċ-ċilindri u tar-riċipjenti krijoġeniċi mobbli għandhom isiru skont ir-rekwiżiti li ġejjin:

- (a) Qabel ma jimtlew iċ-ċilindri u r-riċipjenti krijoġeniċi mobbli, għandu jiġi determinat lott (lottijiet) ta' gass(ijiet), ikkontrollat f'konformità mal-ispeċifikazzjonijiet u approvat għall-mili.
- (b) Fil-każ ta' proċessi kontinwi, għandhom jiġu implimentati kontrolli adegwati matul il-proċess biex jiġi żgurat li l-gass jikkonforma mal-ispeċifikazzjonijiet.
- (c) Iċ-ċilindri, ir-riċipjenti krijoġeniċi mobbli u l-valvi għandhom jikkonformaw mal-ispeċifikazzjonijiet tekniċi xierqa u mar-rekwiżiti rilevanti tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. Dawn għandhom ikunu dedikati għal gass mediċinali wiehed jew għal tahlita partikolari ta' gassijiet mediċinali. Iċ-ċilindri għandhom ikunu kkodifikati bil-kulur skont l-istandards rilevanti. Preferibbilment għandhom ikunu mghammra b'valvi għaž-żamma ta' pressjoni minima ⁽¹¹⁾ b'mekkaniżmu unidirezżjonali sabiex jipprovdut protezzjoni adegwata kontra l-kontaminazzjoni.
- (d) Iċ-ċilindri, ir-riċipjenti krijoġeniċi mobbli u l-valvi għandhom jiġu ċċekkjati qabel l-ewwel użu fil-produzzjoni u għandhom jinżammu kif suppost. Meta jintużaw apparati mediċi bil-marka CE, il-manutenzjoni għandha tkun f'konformità mal-istruzzjonijiet tal-manifattur.
- (e) Il-verifiki u l-operazzjonijiet ta' manutenzjoni ma għandhomx jaffettwaw il-kwalità u s-sikurezza tal-prodott mediċinali. L-ilma użat għall-ittestjar tal-prensa idrostatika mwettaq fuq iċ-ċilindri għandu jkun mill-inqas ta' kwalità li tkun tajba għax-xorb.
- (f) Bhala parti mill-verifiki u l-operazzjonijiet ta' manutenzjoni, iċ-ċilindri għandhom ikunu soġġetti għal spezzjoni viżiva interna qabel ma jitwählal il-valv, biex jiġi żgurat li ma jkunux ikkontaminati bl-ilma jew kontaminanti ohra. B'mod speċifiku, dan huwa meħtieġ meta jkun godda u inizjalment jitqiegħdu fis-servizz tal-gass mediċinali, wara kwalunkwe test tal-pressjoni statutorja idrostatika jew test ekwivalenti fejn il-valv jitneħħa, jew kull meta l-valv jiġi sostitwit.

⁽⁹⁾ Għall-finijiet ta' din it-Taqsima, "gass likwifikat" tfisser gass li, meta jkun imballat għat-trasport, ikun parzjalment likwidu (jew solidu) f'temperatura oghla minn – 50 °C.

⁽¹⁰⁾ Għall-finijiet ta' din it-Taqsima, "valv unidirezżjonali" tfisser valv li jippermetti fluss f'direzzjoni waħda biss.

⁽¹¹⁾ Għall-finijiet ta' din it-Taqsima, "valv għaž-żamma ta' pressjoni minima" tfisser valv taċ-ċilindru, li jżomm pressjoni pożittiva 'l fuq mill-pressjoni atmosferika f'ċilindru tal-gass wara l-użu, sabiex jipprevjeni l-kontaminazzjoni interna taċ-ċilindru.

- (g) Wara li jitwahhal, il-valv għandu jinzamm magħluq biex tiġi evitata kwalunkwe kontaminazzjoni milli tidhol fiċ-ċilindru. Jekk ikun hemm xi dubju dwar il-kundizzjoni interna taċ-ċilindru, il-valv għandu jitneħħa u ċ-ċilindru għandu jiġi spezzjonat internament biex jiġi żgurat li ma jkunx gie kkontaminat.
- (h) Il-manutenzjoni u l-operazzjonijiet ta' tiswija taċ-ċilindri, tar-riċipjenti krijoġeniċi mobbli u tal-valvi huma r-responsabbiltà tal-manifattur tal-prodott mediċinali. Jekk jiġu subkuntrattati, dawn għandhom jitwettqu biss minn subkuntratturi approvati, u għandhom jiġu stabbiliti kuntratti, inkluż speċifikazzjonijiet tekniċi. Is-subkuntratturi għandhom jiġu awditjati biex jiġi żgurat li jinzammu standards xierqa.
- (i) Għandha tiġi stabbilita sistema li tiżgura t-traċċabbiltà taċ-ċilindri, tar-riċipjenti krijoġeniċi mobbli u tal-valvi.
- (j) Il-verifika li għandhom jitwettqu qabel il-mili jinkludu:

- Għaċ-ċilindri, għandha ssir verifika skont proċedura definita biex jiġi żgurat li jkun hemm pressjoni residwa pożittiva f'kull ċilindru.

Jekk iċ-ċilindru jkun mghammar b'valv għaž-żamma ta' pressjoni minima u ma jkun hemm l-ebda sinjal li jindika li hemm pressjoni residwa pożittiva, għandu jiġi ċċekkjat il-funzjonament korrett tal-valv. Jekk jintwera li l-valv ma jaħdimx sew, iċ-ċilindru għandu jintbagħat għall-manutenzjoni.

Jekk iċ-ċilindru ma jkunx mghammar b'valv għaž-żamma ta' pressjoni minima u ma jkun hemm l-ebda pressjoni residwa pożittiva, iċ-ċilindru għandu jitwarraġ għal miżuri addizzjonali, biex jiġi żgurat li ma jkunx ikkontaminat bl-ilma jew b'kontaminanti ohra; jistgħu jiġu kkunsidrati miżuri addizzjonali bhal spezzjoni viżiva interna segwita minn tindif bl-użu ta' metodu vvalidat.

- Verifika biex jiġi żgurat li t-tikketti tal-lottijiet preċedenti kollha jkunu tneħħew.
- Verifika biex jiġi vverifikat li kwalunkwe tikketta tal-prodott bil-ħsara tkun tneħħiet u ġiet sostitwita.
- Spezzjoni viżiva esterna ta' kull ċilindru, riċipjent krijoġeniku mobbli u valv għal daqqiet, hruq tal-ark, radam, ħsara ohra u kontaminazzjoni biż-żejt jew bil-grass; għandu jsir tindif jekk ikun meħtieġ.
- Verifika tal-konnessjoni tal-iżbokk ta' kull ċilindru jew riċipjent krijoġeniku mobbli biex jiġi determinat li huwa t-tip xieraq għall-gass partikolari involut.
- Verifika tad-data tat-test li jmiss li għandu jitwettag fuq il-valv (fil-każ ta' valvi li jeħtieġ li jiġu ttestjati perjodikament).
- Verifika taċ-ċilindri jew tar-riċipjenti krijoġeniċi mobbli biex jiġi żgurat li kwalunkwe test meħtieġ mir-regolamenti nazzjonali jew internazzjonali (eż. test tal-pressjoni idrostatika jew ekwivalenti għaċ-ċilindri) ikun twettag u jkun għadu validu.
- Verifika biex jiġi determinat li kull ċilindru huwa kodifikat bil-kulur kif speċifikat fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni (kodifikazzjoni bil-kulur tal-istandards nazzjonali/internazzjonali rilevanti).
- (k) Iċ-ċilindri li jkunu ġew irritornati għall-mili mill-ġdid għandhom jiġu ppreparati b'attenzjoni sabiex jitnaqqsu kemm jista' jkun ir-riskji ta' kontaminazzjoni, f'konformità mal-proċeduri definiti fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. Dawn il-proċeduri, li għandhom jinkludu operazzjonijiet ta' evakwazzjoni ⁽¹²⁾ u/jew tbatil totali, għandhom jiġu vvalidati ⁽¹³⁾.
- (l) Ir-riċipjenti krijoġeniċi mobbli li jkunu ġew irritornati għall-mili mill-ġdid, għandhom jiġu ppreparati b'attenzjoni sabiex jiġu minimizzati r-riskji ta' kontaminazzjoni, f'konformità mal-proċeduri definiti fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. B'mod partikolari, ir-riċipjenti mobbli mingħajr pressjoni residwa għandhom jiġu ppreparati bl-użu ta' metodu validat.

⁽¹²⁾ Għall-finijiet ta' din it-Taqsim, "evakwazzjoni" tfisser it-tneħħija ta' gass residwu minn kontenitur/sistema għal pressjoni ta' inqas minn 1,013 bar, bl-użu ta' sistema tal-vakwu.

⁽¹³⁾ Għall-gassijiet kompressati, għandha tinkiseb impurità teoretika massima ta' 500 ppm v/v għal pressjoni tal-mili ta' 200 bar f'temperatura ta' 15 °C (u ekwivalenti għal pressjonijiet ohra tal-mili).

- (m) Ghandu jkun hemm verifiki xierqa biex jiġi żgurat li kull ċilindru/reċipjent krijoġeniku mobbli jkun imtela kif suppost.
- (n) Kull ċilindru mimli ghandu jiġi ttestjat għal tnixxijiet bl-użu ta' metodu xieraq, qabel ma jitwaxxal sigill li ma jistax jiġi mbagħbas. Il-metodu ta' ttestjar ma ghandu jintroduċi l-ebda kontaminant fl-iżbokk tal-valv u, fejn applikabbli, ghandu jitwettaq wara li jittiehed kwalunkwe kampjun ta' kwalità.
- (o) Wara l-mili, il-valvi taċ-ċilindri għandhom ikunu mghammra b'għotjen biex jipproteġu l-iżbokki mill-kontaminazzjoni. Iċ-ċilindri u r-reċipjenti krijoġeniċi mobbli għandhom ikunu mghammra b'sigilli li ma jistgħux jiġu mbagħbsa.
- (p) Kull ċilindru jew reċipjent krijoġeniku mobbli ghandu jiġi ttikkettat. In-numru tal-lott u d-data tal-iskadenza jistgħu jkunu fuq tikketta separata.
- (q) Fil-każ ta' gassijiet mediċinali prodotti bit-tahlit ta' żewġ gassijiet differenti jew aktar (fil-linja qabel il-mili jew direttament fiċ-ċilindri), il-proċess tat-tahlit ghandu jiġi validat biex jiġi żgurat li l-gassijiet jithalltu sew f'kull ċilindru u li t-tahlita tkun omoġenja.

V.7. Kontroll tal-kwalità

V.7.1. Għaċ-ċilindri, il-pjan tal-kampjunar u l-analiżi li għandha titwettaq għandhom jissodisfaw ir-rekwiżiti li ġejjin, sakemm ma jkunx iddikjarat mod ieħor fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni:

- (a) Fil-każ ta' ċilindri mimlija b'gass mediċinali wiehed permezz ta' manifold b'hafna ċilindri, il-gass minn mill-inqas ċilindru wiehed minn kull ċiklu tal-mili tal-manifold ghandu jiġi ttestjat għall-identità u għall-assaġġ kull darba li ċ-ċilindri jinbidlu fuq il-manifold.
- (b) Fil-każ ta' ċilindri mimlija wiehed wiehed b'gass mediċinali wiehed, il-gass minn mill-inqas ċilindru wiehed ta' kull ċiklu tal-mili mhux interrott ghandu jiġi ttestjat għall-identità u għall-assaġġ. Eżempju ta' ċiklu tal-mili mingħajr interruzzjoni huwa l-produzzjoni ta' xift wiehed bl-użu tal-istess persunal, taġġmir u lott ta' gass li ghandu jmtela.
- (c) Fil-każ ta' gass mediċinali prodott bit-tahlit ta' żewġ gassijiet jew aktar f'ċilindru mill-istess manifold, il-gass minn kull ċilindru ghandu jiġi ttestjat għall-assaġġ u għall-identità ta' kull komponent tal-gass. Għall-eċċipjenti, jekk ikun hemm, l-ittestjar fuq l-identità jista' jsir fuq ċilindru wiehed għal kull ċiklu tal-mili tal-manifold (jew għal kull ċiklu tal-mili mhux interrott fil-każ ta' ċilindri mimlijin wiehed wiehed). Huwa aċċettabbli li jiġu ttestjati inqas ċilindri fil-każ ta' sistema ta' mili awtomatizzata validata.
- (d) Il-gassijiet imhalltin minn qabel għandhom isegwu l-istess prinċipji bhall-gassijiet singoli meta jsir ittestjar kontinwu fil-linja tat-tahlita li trid tmtela. Il-gassijiet imhalltin minn qabel għandhom isegwu l-istess prinċipju bhall-gassijiet mediċinali prodotti bit-tahlit tal-gassijiet fiċ-ċilindri meta ma jkun hemm l-ebda ttestjar kontinwu fil-linja tat-tahlita li trid tmtela.

Għandu jitwettaq l-ittestjar għall-kontenut tal-ilma sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor.

V.7.2. L-ittestjar finali fuq reċipjenti krijoġeniċi mobbli ghandu jinkludi test għall-assaġġ u għall-identità fuq kull reċipjent, sakemm ma jkunx iddikjarat mod ieħor fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. L-ittestjar bil-lottijiet huwa aċċettabbli biss jekk ikun intwera li l-attributi kritiċi tal-gass li jifdal f'kull reċipjent qabel il-mili mill-ġdid ikunu nżammu.

V.7.3. Ir-reċipjenti krijoġeniċi miżmuma mill-klijenti (tankijiet f'faċilitajiet tal-kura tas-saħħa jew reċipjenti krijoġeniċi tad-dar) li jmtlew mill-ġdid f'pothom minn tankers apposta ma għandhomx għalfejn jittidhulhom kampjuni wara l-mili, dment li jkun hemm ċertifikat ta' analiżi dwar il-kontenut tat-tanker li jakkumpanja l-kunsinna. Madankollu, għandu jintwera li l-ispeċifikazzjoni tal-gass fir-reċipjenti tkun inżammet matul il-mili mill-ġdid suċċessiv.

V.7.4. Mhumix meħtieġa kampjuni ta' referenza u kampjuni miżmuma, sakemm ma jkunx speċifikat mod ieħor. Studji kontinwi dwar l-istabbiltà mhumix meħtieġa f'każ li l-istudji inizjali dwar l-istabbiltà jkunu ġew sostitwiti b'data biblijoġrafika⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Nota għall-Gwida CPMP/QWP/1719/00.

VI. PREPARATI B'DOĠA MKEJLA FAEROSOL TAHT PRESSJONI GHALL-INALAZZJONI

VI.1. **Ġenerali**

VI.1.1. Il-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji b'doġa mkejla faerosol taht pressjoni għall-inalazzjoni b'valvi tal-kejl għandha ssir f'kundizzjonijiet li jimminimizzaw il-kontaminazzjoni mikrobika u partikolata.

VI.1.2. L-assigurazzjoni tal-kwalità tal-komponenti tal-valv u, fil-każ ta' sospensjonijiet, tal-uniformità, hija partikolarment importanti.

VI.2. **Bini u tagħmir**

VI.2.1. Kull meta jkun possibbli, il-manifattura u l-mili għandhom isiru f'sistema magħluqa.

VI.2.2. Meta jiġu esposti prodotti jew komponenti nodfa, iż-żona għandha tiġi alimentata b'arja ffiltrata, tikkonforma mar-rekwiżiti ta' mill-inqas ambjent ta' Grad D u tiddaħhal permezz ta' airlocks.

VI.3. **Produzzjoni u kontroll tal-kwalità**

VI.3.1. L-ispeċifikazzjonijiet, il-kampjunar u l-ittestjar għall-valvi tal-kejl għandhom jindirizzaw b'mod adegwat il-kumplessità tagħhom.

VI.3.2. Il-manifattur tal-valv għandu jiġi awditjat fir-rigward tal-konformità mar-rekwiżiti tal-kwalità.

VI.3.3. Il-fluwidi kollha (eż. il-propellanti likwidi jew gassużi) għandhom jiġu ffiltrati sabiex jitnehhew partikoli akbar minn 0,2 mikron. Għandha tiġi kkunsidrata filtrazzjoni addizzjonali immedjatament qabel il-mili, fejn possibbli.

VI.3.4. Il-kontenituri u l-valvi għandhom jitnaddfu bl-użu ta' proċedura validata xierqa għall-użu tal-prodott biex jiġi żgurat in-nuqqas ta' kwalunkwe kontaminant, bħal għajjuniet għall-ipproċessar (eż. lubrikanti) jew kontaminanti mikrobijoloġiċi mhux dovuti. Wara t-tindif, il-valvi għandhom jinżammu f'kontenituri nodfa u magħluqa u għandhom jittiehdu prekawzjonijiet biex ma tiġix introdotta kontaminazzjoni matul l-immaniġġjar sussegwenti, eż. il-kampjunar. Il-kontenituri għandhom jiddaħhlu fil-linja tal-mili f'kundizzjoni nadifa jew jitnaddfu fuq il-linja immedjatament qabel ma jimtlew.

VI.3.5. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet biex tiġi żgurata l-uniformità tas-sospensjonijiet fil-punt tal-mili matul il-proċess tal-mili.

VI.3.6. Meta jintuża proċess ta' mili b'żewġ injezzjonijiet, huwa meħtieġ li jiġi żgurat li ż-żewġ injezzjonijiet ikunu tal-piż korrett sabiex tinkiseb il-kompożizzjoni korretta. Għal dan l-ghan, huwa rrakkomandat iċċekkjar tal-piż ta' 100 % f'kull stadju.

VI.3.7. Il-kontrolli wara l-mili għandhom jiżguraw in-nuqqas ta' tnixxija bla bżonn. Kwalunkwe test tat-tnixxija għandu jsir b'mod li jevita l-kontaminazzjoni mikrobika jew l-indewwa residwa.

ANNEX IV

SISTEMI KOMPJUTERIZZATI

I. KAMP TA' APPLIKAZZJONI

Ir-rekwiżiti stabbiliti f'dan l-Anness għandhom japplikaw għal sistemi kompjuterizzati li jintużaw b'rabta mal-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji, sa fejn tali użu jaqa' fil-kamp ta' applikazzjoni ta' prassi tajba ta' manifattura. L-użu ta' sistemi tal-kompjuter f'siti ta' manifattura għal skopijiet mhux konnessi mas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika (eż. għal kwistjonijiet tal-persunal, kwistjonijiet kummerċjali, eċċ.), mhumiex ikkonċernati mir-rekwiżiti f'dan l-Anness.

II. REKWIŻITI ĠENERALI

- II.1. L-infrastruttura tal-IT⁽¹⁾ użata fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji għandha tkun kwalifikata. Kwalunkwe applikazzjoni tas-software relatata għandha tiġi vvalidata wkoll. Il-firxa tal-validazzjoni għandha tkun ibbażata fuq prinċipji tal-ġestjoni tar-riskju filwaqt li titqies il-ħtieġa li jiġu żgurati l-kwalità tal-prodott u l-integrità tad-data.
- II.2. L-esternalizzazzjoni ta' kompiti/operazzjonijiet relatati mal-installazzjoni, il-konfigurazzjoni, il-validazzjoni, il-manutenzjoni, il-modifika ta' sistema kompjuterizzata jew kwalunkwe servizz relatat iehor jew għall-ipproċessar tad-data għandha ssir permezz ta' kuntratt bil-miktub li għandu jipprevedi delineazzjoni ċara tar-responsabbiltajiet ta' kull parti.
- II.3. L-adegwatezza tal-kuntrattur (inkluż permezz ta' awditi fejn xieraq) għandha tiġi vvalutata bl-applikazzjoni tal-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskju.
- II.4. Id-dokumentazzjoni pprovduta ma' prodotti kummerċjali kummerċjalment disponibbli għandha tiġi rieżaminata mill-manifattur biex jiġi vverifikat li r-rekwiżiti tal-utent huma ssodisfati.
- II.5. Il-fornituri ta' software speċifikament żviluppat/adattat għall-użu fil-proċess tal-manifattura għandhom ikunu kkwalifikati. Fejn meħtieġ u fuq talba tal-ispetturi, il-manifattur ta' prodotti mediċinali veterinarji għandu jkun jista' jipproduċi informazzjoni mis-sistema ta' kwalità tal-fornituri jew tal-iżviluppaturi ta' tali software speċifiku. Il-ftehimiet kuntrattwali bejn il-fornituri tas-software u l-manifattur ta' prodotti mediċinali veterinarji għandu jkun fihom dispożizzjonijiet adegwati għal dan l-ghan.

III. FAŻI TA' ŻVILUPP

- III.1. Il-manifattur għandu jiehu l-passi raġonevoli kollha biex jiżgura li s-sistema tkun xierqa biex tiżgura l-kwalità tal-prodott, il-konsistenza tal-proċess tal-manifattura u l-konformità mal-ghanijiet tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika.
- III.2. L-ispeċifikazzjonijiet tar-rekwiżiti tal-utent għandhom jiddeskrivu l-funzjonijiet meħtieġa tas-sistema kompjuterizzata u għandhom ikunu bbażati fuq il-prinċipji tal-valutazzjoni tar-riskju. L-ispeċifikazzjonijiet tar-rekwiżiti tal-utent għandhom ikunu traċċabbli matul iċ-ċiklu tal-ħajja tas-sistema kompjuterizzata.
- III.3. L-istandards, il-protokolli, il-kriterji ta' aċċettazzjoni, il-proċeduri u r-rekords għandhom ikunu ġġustifikati abbażi ta' valutazzjoni tar-riskju.
- III.4. Id-dokumentazzjoni u r-rapporti ta' validazzjoni għandhom ikopru l-passi rilevanti taċ-ċiklu tal-ħajja kollu. Id-dokumentazzjoni ta' validazzjoni għandha tinkludi rekords ta' kontroll tat-tibdil (jekk applikabbli) u rapporti dwar kwalunkwe devjazzjoni osservata matul il-proċess ta' validazzjoni.
- III.5. Għandu jkun hemm proċess fis-seħh għall-validazzjoni ta' sistemi kompjuterizzati apposta jew personalizzati li jiżgura l-valutazzjoni u r-rappurtar formali tal-parametri tal-kwalità u tal-prestazzjoni għall-istadji kollha taċ-ċiklu tal-ħajja tas-sistema.

⁽¹⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "infrastruttura tal-IT" tfisser il-hardware u s-software li huma meħtieġa biex is-sistema tiffunzjona (eż. is-software tan-networking u s-sistemi ta' operazzjoni).

- III.6. Għandha tintwera l-adegwatezza tal-proċeduri tal-ittestjar u tax-xenarji tat-test. Il-limiti tal-parametri (tal-proċess) tas-sistema, il-limiti tad-data u l-immanigġjar tal-izbalji għandhom jiġu kkunsidrati kif xieraq. Meta jintużaw għodod tal-ittestjar awtomatizzati, għandha tkun meħtieġa valutazzjoni tal-adegwatezza tagħhom, inkluż tal-ambjent fejn ikun qed jitwettagħ it-test.
- III.7. Meta d-data tiġi ttrasferita għal format jew sistema oħra ta' data, għandu jiġi vverifikat li l-proċess ta' migrazzjoni ma jkunx biddel id-data (fil-valur jew fit-tifsira).
- IV. FAŽI OPERATTIVA
- IV.1. Għandha tinzamm lista aġġornata tas-sistemi rilevanti kollha u tal-funzjonalità tagħhom (inventarju). Fil-każ ta' sistemi kritiċi, id-deskrizzjoni tas-sistema għandha tagħti dettalji dwar l-arrangamenti fiżiċi u loġiċi, il-flussi tad-data u l-interfaċċi ma' sistemi jew proċessi oħra, kwalunkwe prerekwiżit tal-hardware u tas-software u l-miżuri tas-sigurtà.
- IV.2. Is-sistemi kompjuterizzati li jiskambjaw id-data b'mod elettroniku ma' sistemi oħra għandhom jinkludu verifiki integrati xierqa għad-dhul u l-ipproċessar korretti u siguri tad-data.
- IV.3. Għal data kritika mdahhla manwalment, għandna ssir verifika addizzjonali dwar il-preċiżjoni tad-data. Din il-verifika tista' ssir minn operatur iehor jew b'mezzi elettronici vvalidati. Il-kritikalità u l-konsegwenzi potenzjali ta' data żbaljata jew imdahhla b'mod skorrett għandhom jiġu indirizzati skont il-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskju.
- IV.4. Id-data għandha tiġi żgurata kemm b'mezzi fiżiċi kif ukoll b'mezzi elettronici kontra l-hsara. Għandhom jiġu żgurati l-leġġibbiltà u l-preċiżjoni tad-data mahżuna, kif ukoll l-aċċessibbiltà tagħha matul il-perjodu taż-żamma.
- IV.5. Għandhom isiru backups regolari tad-data rilevanti kollha. L-integrità u l-preċiżjoni tad-data backup u l-kapaċità li d-data tiġi restawrata għandhom jiġu vverifikati matul il-validazzjoni u jiġu mmonitorjati perijodikament.
- IV.6. Għandu jiġi żgurat li d-data mahżuna elettronikament tkun tista' tiġi stampata. Għal rekords li jappoġġaw ir-rilaxx ta' lottijiet għandu jkun possibbli li jiġu ġġenerati kopji stampati li jindikaw jekk xi data nbidlitx mill-entrata oriġinali.
- IV.7. Abbażi ta' valutazzjoni tar-riskju, jista' jkun xieraq li is-sistema tinkorpora l-holqien ta' rekord tal-bidliet kollha li huma rilevanti biex tintwera l-konformità mal-prassi tajba ta' manifattura u t-thassir ("rekord tal-awditjar" iġġenerat mis-sistema). F'każ ta' bidla jew thassir ta' data rilevanti, ir-raġuni għandha tiġi ddokumentata. Ir-rekords tal-awditjar għandhom ikunu disponibbli u konvertibbli f'forma ġeneralment intelligibbli u jiġu rieżaminati regolarment.
- IV.8. Il-bidliet f'sistema kompjuterizzata, fosthom il-konfigurazzjonijiet tas-sistema, għandhom isiru biss b'mod ikkontrollat f'konformità ma' proċedura definita.
- IV.9. Is-sistemi kompjuterizzati għandhom jiġu evalwati perijodikament biex jiġi kkonfermat li għadhom fi stat validu u f'konformità mar-rekwiżiti stabbiliti f'dan l-Anness. Tali evalwazzjonijiet għandhom jinkludu, fejn xieraq, il-firxa attwali ta' funzjonalità, ir-rekords ta' devjazzjoni, l-incidenti, il-problemi, l-istorja tal-aġġornamenti, il-prestazzjoni, l-affidabbiltà, ir-rapporti dwar l-istatus tas-sigurtà u tal-validazzjoni.
- IV.10. Għandu jkun hemm kontrolli fiżiċi jew loġiċi fis-sehh biex jirrestringu l-aċċess għas-sistemi kompjuterizzati u għaż-żona tal-ħżin tad-data għal persuni awtorizzati biss. Għandhom jiġu implimentati metodi xierqa għall-prevenzjoni ta' dhul mhux awtorizzat fis-sistema, proporzjonati għall-kritikalità tas-sistema kompjuterizzata.
- IV.11. Il-ġenerazzjoni, il-bidla jew il-kancellazzjoni tal-awtorizzazzjonijiet għall-aċċess għandhom jiġu rreġistrati.
- IV.12. L-identità tal-operaturi li jgħidli, jikkonfermaw jew iħassru d-data għandha tiġi rreġistrata, inkluż id-data u l-hin fejn isehhu l-operazzjonijiet.

- IV.13. L-inċidenti kollha, mhux biss il-ħsarat fis-sistema u l-iżbalji fid-data, għandhom jiġu rrapportati u vvalutati. Għandha dejjem tiġi identifikata l-kawża ewlenija ta' inċident kritiku u għandha tiffirma l-bażi għall-implimentazzjoni ta' azzjonijiet korrettivi u preventivi, kif xieraq.
- IV.14. Ir-rekords elettronici jistgħu jiġu ffirmati b'mod elettroniku. Il-firem elettronici għandhom ikunu marbuta b'mod permanenti mar-rekord rispettiv tagħhom u għandhom jinkludu l-hin u d-data ta' meta ġew iġġenerati.
- IV.15. Meta tintuża sistema kompjuterizzata għar-registrazzjoni taċ-ċertifikazzjoni, is-sistema għandha tkun imfassla/ikkontrollata biex tiżgura li l-persuna kwalifikata biss tkun tista' tiċċertifika l-lottijiet.
- IV.16. Il-kontinwità tal-operazzjonijiet imwettqa minn sistemi kompjuterizzati li jappoġġaw il-proċessi kritici għandha tiġi żgurata f'każ ta' ħsara fis-sistema (eż. permezz ta' sistema manwali jew sistema alternattiva oħra). Iż-żmien meħtieġ biex l-arranġamenti alternattivi jibdew jintużaw għandu jkun proporzjonat mar-riskji. L-arranġamenti implimentati għandhom jiġu ddokumentati u ttestjati.
- IV.17. Id-data tista' tiġi arkivjata. Din id-data għandha tiġi ċċekkjata għall-aċċessibbiltà, għal-leggibbiltà u għall-integrità. Jekk iridu jsiru bidliet rilevanti fis-sistema (eż. fit-tagħmir jew il-programmi tal-kompjuter), allura għandha tiġi żgurata u ttestjata l-kapaċità li tiġi rkuprata d-data.
-

ANNEX V

KWALIFIKA U VALIDAZZJONI

I. KAMP TA' APPLIKAZZJONI

Ir-rekwiżiti stabbiliti f'dan l-Anness għandhom japplikaw għall-kwalifika ta' tagħmir, faċilitajiet, utilitajiet u sistemi użati għall-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji u għall-validazzjoni tal-proċess ta' manifattura. Is-sistemi kompjuterizzati użati għall-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji għandhom jiġu vvalidati skont ir-rekwiżiti stabbiliti fl-Anness IV.

II. REKWIŻITI ĠENERALI

II.1. Id-deċiżjonijiet dwar l-ambitu u l-firxa tal-kwalifika/validazzjoni għandhom ikunu bbażati fuq valutazzjoni tar-riskju dokumentata. Il-kwalifika/validazzjoni retrospettiva mhijiex aċċettabbli. Id-data li tappoġġa studji ta' kwalifika/validazzjoni li nkisbu minn sorsi barra mill-programmi tal-manifatturi stess tista' tintuża dment li dan l-approċċ ikun ġustifikat u jkun hemm assigurazzjoni adegwata tal-affidabbiltà tiegħu biex jappoġġa l-kwalifika/validazzjoni mahsuba.

II.2. L-attivitajiet ta' kwalifika u validazzjoni għandhom iqisu ċ-ċiklu tal-hajja tat-tagħmir, il-faċilitajiet, l-utilitajiet, is-sistemi rilevanti u tal-prodott mediċinali veterinarju.

II.3. Kwalunkwe bidla ppjanata fit-tagħmir, fil-faċilitajiet, fl-utilitajiet, fis-sistemi jew fil-proċess ta' manifattura li tista' taffettwa l-kwalità tal-prodott mediċinali veterinarju għandha tiġi ddokumentata formalment u l-impatt tagħha fuq l-istatus jew l-istrategġja ta' kontroll invalidata għandu jiġi vvalutat.

II.4. L-attivitajiet ta' kwalifika u validazzjoni għandhom jitwettqu biss minn persunal imharreġ kif xieraq li jsegwi proċeduri approvati, inkluż dwar ir-rapportar. Għandu jkun hemm sorveljanza xierqa fuq iċ-ċiklu kollu tal-hajja ta' validazzjoni.

II.5. L-elementi ewlenin tal-programm ta' kwalifika u validazzjoni tas-sit għandhom jiġu definiti u dokumentati b'mod ċar fi pjan ewlieni ta' validazzjoni jew f'dokument ekwivalenti, li – bħala minimu – għandu jinkludi jew jirreferi għal dan li ġej:

- (a) il-kwalifika ġenerali u l-approċċ ta' validazzjoni applikati mill-manifattur;
- (b) l-istruttura organizzazzjonali, inkluż ir-rwoli u r-responsabbiltajiet għall-attivitajiet ta' kwalifika u ta' validazzjoni;
- (c) sommarju tat-tagħmir, il-faċilitajiet, l-utilitajiet, is-sistemi, il-proċessi ta' manifattura fuq il-post u l-istatus ta' kwalifika/validazzjoni tagħhom;
- (d) l-istrategġja għall-implimentazzjoni tal-bidliet (il-"kontroll tal-bidla") u l-ġestjoni tad-devjazzjonijiet għall-kwalifika u l-validazzjoni;
- (e) gwida dwar l-iżvilupp ta' kriterji ta' aċċettazzjoni;
- (f) referenzi għal dokumenti li jappoġġaw/jirreġistraw il-kwalifika u l-validazzjoni;
- (g) il-kwalifika u l-istrategġja/pjan ta' validazzjoni għat-tagħmir, il-faċilitajiet, l-utilitajiet, is-sistemi jew il-proċessi, inkluż ir-rikwalifika, fejn applikabbli.

II.6. Għandu jintuża approċċ ta' ġestjoni tar-riskji għall-kwalità għall-attivitajiet ta' kwalifika u ta' validazzjoni. Fejn mehtieg, fid-dawl ta' għarfien akbar miksub matul iċ-ċiklu tal-hajja, il-valutazzjonijiet tar-riskju għandhom jiġu ripetuti. Il-mod li bih il-valutazzjonijiet tar-riskju jintużaw biex jappoġġaw l-attivitajiet ta' kwalifika u validazzjoni għandu jiġi ddokumentat.

II.7. Għandhom jiġu inkorporati verifiki xierqa fil-hidma ta' kwalifika u validazzjoni biex tiġi żgurata l-integrità tad-data kollha miksuba.

III. DOKUMENTAZZJONI

- III.1. Id-dokumenti kollha ġġenerati matul il-kwalifika u l-validazzjoni għandhom jiġu approvati u awtorizzati minn persunal xieraq kif definit fis-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika.
- III.2. L-interrelazzjoni bejn id-dokumenti fi proġetti kumplessi ta' kwalifika/validazzjoni għandha tiġi definita b'mod ċar.
- III.3. Għandhom jithejjew protokoll ta' kwalifika/validazzjoni li jiddefinixxu s-sistemi, l-attributi u l-parametri kritiċi u l-kriterji ta' aċċettazzjoni assoċjati.
- III.4. Id-dokumenti ta' kwalifika jistgħu jiġu kkombinati flimkien, fejn xieraq, eż. il-kwalifika tal-installazzjoni u l-kwalifika operazzjonali.
- III.5. Meta l-protokoll ta' kwalifika/validazzjoni u dokumentazzjoni oħra jiġu pprovduti minn parti terza li tipprovdi servizzi ta' validazzjoni, il-persunal xieraq fis-sit tal-manifattura għandu jikkonferma l-adegwatezza u l-konformità tagħhom mal-proċeduri interni qabel l-approvazzjoni. Il-protokoll ta' bejjiegha jistgħu jiġu supplimentati b'dokumentazzjoni/protokoll tat-test addizzjonali qabel l-użu.
- III.6. Kwalunkwe bidla sinifikanti fil-protokoll approvat matul l-eżekuzzjoni (eż. il-kriterji ta' aċċettazzjoni, il-parametri operattivi eċċ.), għandha tiġi dokumentata bħala devjazzjoni u tkun ġustifikata xjentifikament.
- III.7. Ir-riżultati li jonqsu milli jissodisfaw il-kriterji ta' aċċettazzjoni predefiniti għandhom jiġu rreġistrati bħala devjazzjoni u jiġu investigati bis-shih. L-implikazzjonijiet għall-istatus ta' kwalifika/validazzjoni għandhom jiġu diskussi fir-rapport.
- III.8. Ir-rieżami u l-konkluzjonijiet tal-kwalifika/validazzjoni għandhom jiġu rapportati u r-riżultati miksuba għandhom jingabru fil-qosor skont il-kriterji ta' aċċettazzjoni. Kwalunkwe bidla sussegwenti fil-kriterji ta' aċċettazzjoni għandha tkun ġustifikata xjentifikament u għandha ssir rakkomandazzjoni finali dwar l-eżitu tal-kwalifika/validazzjoni.
- III.9. Rilaxx formali għall-istadju li jmiss fil-proċess ta' kwalifika/validazzjoni għandu jiġi awtorizzat mill-persunal responsabbli rilevanti jew bħala parti mill-approvazzjoni tar-rapport ta' kwalifika/validazzjoni jew bħala dokument sommarju separat. L-approvazzjoni kondizzjonali biex wiehed jipproċedi għall-istadju ta' kwalifika/validazzjoni li jmiss tista' tingħata meta ċerti kriterji ta' aċċettazzjoni jew devjazzjonijiet ma jkunux ġew indirizzati bis-shih, u jkun hemm valutazzjoni dokumentata li ssostni li ma hemm l-ebda impatt sinifikanti fuq l-attività li jmiss.

IV. STADJI TA' KWALIFIKA GĦAT-TAGHMIR, IL-FASILITÀJIET, L-UTILITÀJIET U S-SISTEMI

- IV.1. L-attivitajiet ta' kwalifika għandhom jikkunsidraw l-istadji kollha, mill-iżvilupp inizjali tal-ispeċifikazzjoni tar-rekwiżiti tal-utent sal-użu aħħari tat-tagħmir, il-faċilità, l-utilità jew is-sistema. Filwaqt li l-istadji/il-kriterji speċifiċi għandhom jiġu adattati għall-karatteristiċi speċifiċi tal-proġett, l-istadji ewlenin u xi kriterji li jistgħu jiġu inklużi f'kull stadju huma indikati fit-Taqsimiet IV.2 sa IV.7 għal skopijiet ta' orjentazzjoni.

IV.2. Speċifikazzjoni tar-rekwiżiti tal-utent

L-ispeċifikazzjonijiet għat-tagħmir, il-faċilitajiet, l-utilitajiet jew is-sistemi għandhom jiġu definiti fl-ispeċifikazzjoni tar-rekwiżiti tal-utent jew f'dokument ta' speċifikazzjoni funzjonali. L-elementi essenzjali tal-kwalità għandhom jinbnew f'dan l-istadju, u kwalunkwe riskju għandu jiġi mitigat għal livell aċċettabbli. L-ispeċifikazzjoni tar-rekwiżiti tal-utent hija punt ta' referenza matul iċ-ċiklu tal-hajja tal-validazzjoni.

IV.3. Kwalifika tat-tfassil

Il-kwalifika tat-tfassil hija l-verifika dokumentata li t-tfassil propost tat-tagħmir, il-faċilitajiet, l-utilitajiet jew is-sistemi huwa adattat għall-iskop maħsub. Permezz tal-kwalifika tat-tfassil, il-konformità tat-tfassil ma' prassi tajba ta' manifattura għandha tintwera u tiġi dokumentata wkoll. Ir-rekwiżiti tal-ispeċifikazzjoni tar-rekwiżiti tal-utent għandhom jiġu vverifikati matul il-kwalifika tat-tfassil.

IV.4. Ittestjar tal-aċċettazzjoni fil-fabbrika/Ittestjar tal-aċċettazzjoni fis-sit

Meta applikabbli, it-tagħmir jista' jiġi evalwat fis-sit tal-bejjiegh, qabel il-kunsinna. Dan jista' jkun partikolarment rilevanti fil-każ ta' teknoloġiji ġodda jew kumplessi.

Qabel l-installazzjoni, it-tagħmir għandu jiġi kkonfermat li jikkonforma mal-ispeċifikazzjoni tar-rekwiżiti tal-utent/l-ispeċifikazzjoni funzjonali fis-sit tal-bejjiegh, jekk applikabbli.

Fejn xieraq u ġustifikat, jistgħu jitwettqu rieżami tad-dokumentazzjoni u xi testijiet bħala parti mill-ittestjar tal-aċċettazzjoni fil-fabbrika jew stadji oħra mingħajr il-htieġa ta' ripetizzjoni tagħhom fuq il-post bħala parti mill-kwalifika tal-installazzjoni jew mill-kwalifika operazzjonali, dment li jintwera li l-funzjonalità mhijiex affettwata mit-trasport u mill-installazzjoni.

L-ittestjar tal-aċċettazzjoni fil-fabbrika jista' jiġi ssupplimentat bl-eżekuzzjoni ta' ttestjar tal-aċċettazzjoni tas-sit wara li jiġi riċevut it-tagħmir fis-sit tal-manifattura.

IV.5. Kwalifika tal-installazzjoni (IQ, installation qualification)

Il-kwalifika tal-installazzjoni hija l-verifika dokumentata li t-tagħmir, il-faċilitajiet, l-utilitajiet jew is-sistemi, kif installati jew modifikati, jikkonformaw mat-tfassil approvat u mar-rakkomandazzjonijiet tal-manifattur.

Il-kwalifika tal-installazzjoni għandha tinkludi dawn li ġejjin, iżda mhijiex limitata għalihom:

- (a) il-verifika tal-installazzjoni korretta tal-komponenti, l-istrumentazzjoni, it-tagħmir, il-pajpijiet u s-servizzi mad-disinji u l-ispeċifikazzjonijiet tal-inġinerija;
- (b) il-verifika tal-installazzjoni korretta skont il-kriterji definiti minn qabel;
- (c) il-ġbir u l-kollazzjoni tal-istruzzjonijiet operattivi u tax-xogħol tal-fornitur u r-rekwiżiti tal-manutenzjoni;
- (d) il-kalibrizzjoni tal-istrumenti;
- (e) il-verifika tal-materjali tal-kostruzzjoni.

IV.6. Kwalifika operazzjonali (OQ, operational qualification)

Il-kwalifika operazzjonali hija l-verifika dokumentata li t-tagħmir, il-faċilitajiet, l-utilitajiet jew is-sistemi, kif installati jew modifikati, jahdmu kif maħsub tul il-firxiet operattivi antiċipati. Filwaqt li l-kwalifika operattiva normalment issegwi l-kwalifika tal-installazzjoni, skont il-kumplessità tat-tagħmir, tista' titwettaq kwalifika kombinata ta' installazzjoni/operazzjoni.

Il-kwalifika operazzjonali għandha tinkludi dawn li ġejjin, iżda mhijiex limitata għalihom:

- it-testijiet li ġew żviluppati mill-ġarfien tal-proċessi, is-sistemi u t-tagħmir biex jiġi żgurat li s-sistema qed tahdem kif kienet imfassla;
- it-testijiet biex jiġu kkonfermati l-limiti operattivi superjuri u inferjuri, inkluż il-kundizzjonijiet ta' l-aġħar każ possibbli.

IV.7. Kwalifika tal-prestazzjoni

Il-kwalifika tal-prestazzjoni hija l-verifika dokumentata li t-tagħmir, il-faċilitajiet, l-utilitajiet jew is-sistemi jistgħu jahdmu b'mod effettiv u riprodubbli abbażi tal-ispeċifikazzjonijiet approvati u l-proċess tal-manifattura. Filwaqt li dan il-pass ġeneralment għandu jsehh wara t-tlestija b'suċċess tal-installazzjoni u tal-kwalifika operazzjonali, f'xi każijiet, jista' jkun xieraq li dan jitwettaq flimkien mal-kwalifika operazzjonali jew mal-validazzjoni tal-proċess.

Il-kwalifika tal-prestazzjoni għandha tinkludi testijiet, bl-użu ta' materjali tal-produzzjoni, sostituti kwalifikati jew prodott simulat li jkun intwera li għandu mgħiba ekwivalenti f'kundizzjonijiet operattivi normali bid-daqsijiet tal-lottijiet tal-aġħar każ. Il-frekwenza tal-kampjunar użata biex jiġi kkonfermat il-kontroll tal-proċess għandha tiġi ġustifikata.

It-testijiet għandhom ikopru l-firxa operattiva tal-proċess maħsub, sakemm ma tkunx disponibbli evidenza dokumentata mill-fażijiet tal-iżvilupp li tikkonferma l-firxiet operazzjonali.

Rekwiziti oħrajn

- IV.8. Il-kwalità tal-fwar, tal-ilma, tal-arja u ta' gassijiet oħra għandha tiġi kkonfermata wara l-installazzjoni f'konformità mal-approċċ imsemmi hawn fuq. Il-perjodu u l-firxa tal-kwalifika għandhom iqisu kif xieraq il-varjazzjonijiet staġjonali (fejn rilevanti) u l-użu maħsub tal-utilità.
- IV.9. Għandha titwettag valutazzjoni tar-riskju f'każijiet fejn jista' jkun hemm kuntatt dirett mal-prodott (eż. is-sistemi tat-tishin, tal-ventilazzjoni u tal-arja kundizzjonata (HVAC, heating, ventilation and air-conditioning)) jew kuntatt indirett (eż. permezz ta' skambjaturi tas-shana) biex jittaffa kwalunkwe riskju ta' hsara.
- IV.10. Il-kwalifika tat-tagħmir użat għall-imballaġġ primarju għandha titwettag bil-firxiet operattivi minimi u massimi definiti għall-parametri kritiċi tal-proċess bħat-temperatura, il-veloċità tal-magna u l-pressjoni tal-issigillar.

V. RIKWALIFIKA

- V.1. It-tagħmir, il-facilitajiet, l-utilitajiet u s-sistemi għandhom jiġu evalwati mill-ġdid bi frekwenza xierqa biex jiġi kkonfermat li għadhom adattati għall-operazzjonijiet maħsuba.
- V.2. Il-htieġa għal rikwalifika (eż. wara bidliet fit-tagħmir/fis-sistemi) għandha tiġi evalwata abbażi tal-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità.

VI. VALIDAZZJONI TAL-PROĊESS

VI.1. **Rekwiziti ġenerali**

- VI.1.1. Il-validazzjoni tal-proċess hija l-evidenza dokumentata li l-proċess, operat fil-parametri stabbiliti, jista' jaħdem b'mod effettiv u riproducibbli biex jipproduċi prodott mediċinali veterinarju fi hdan l-ispeċifikazzjonijiet u l-attributi tal-kwalità meħtieġa u, f'konformità mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.
- VI.1.2. Permezz tal-validazzjoni tal-proċess għandu jintwera li l-attributi tal-kwalità u l-parametri tal-proċess kollha li huma importanti biex tiġi żgurata l-kwalità meħtieġa tal-prodott jistgħu jiġu ssodisfati b'mod konsistenti mill-proċess. Il-klassifikazzjoni tal-parametri tal-proċess u tal-attributi tal-kwalità bħala kritiċi jew mhux kritiċi għandha titwettag wara li jitqies l-għarfien disponibbli dwar il-prodott u l-proċess ⁽¹⁾ u abbażi ta' valutazzjoni tar-riskju; dan għandu jiġi ddokumentat kif xieraq.
- VI.1.3. Il-proċessi tal-manifattura għandhom jintwerew li huma kapaci jiżguraw produzzjoni konsistenti ta' prodott tal-kwalità meħtieġa u f'konformità mar-rekwiziti stabbiliti fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni qabel ma l-prodotti mediċinali veterinarji jiġu introdotti fis-suq. Il-validazzjoni retrospettiva mhijiex aċċettabbli.
- VI.1.4. Il-validazzjoni tal-proċess ta' prodotti godda għandha tkopri l-qawwiet kummerċjali u s-siti tal-manifattura kollha maħsuba. L-approċċ tal-bracketing jista' jiġi ġustifikat għal prodotti godda bbażati fuq għarfien estensiv tal-proċess mill-istadju tal-iżvilupp flimkien ma' programm ta' verifika kontinwu xieraq.
- VI.1.5. Għall-validazzjoni tal-proċess ta' prodotti li jiġu ttrasferiti minn sit għal ieħor jew fi hdan l-istess sit, l-għadd ta' lottijiet ta' validazzjoni jista' jtnaqqas bl-użu ta' approċċ tal-bracketing. Dan l-approċċ għandu jkun iġġustifikat xjentifikament abbażi tal-għarfien eżistenti dwar il-prodott. Il-qawwiet differenti, id-daqsijiet tal-lottijiet u d-daqsijiet tal-pakketti/it-tipi ta' kontenituri jistgħu jużaw ukoll approċċ tal-bracketing, jekk dan ikun iġġustifikat.
- VI.1.6. Il-lottijiet użati għall-validazzjoni tal-proċess normalment għandhom ikunu tal-istess daqs tal-lottijiet fuq l-iskala kummerċjali li tkun ġiet maħsuba; l-użu ta' kwalunkwe daqs ta' lott ieħor għandu jkun debitament ġustifikat.

⁽¹⁾ Għarfien adegwat tal-proċess huwa partikolarment rilevanti fejn jintuża l-kunċett ta' spazju tat-tfassil kif ukoll għall-iżvilupp ta' kwalunkwe mudell matematiku.

VI.1.7. It-tagħmir, il-faċilitajiet, l-utilitajiet u s-sistemi użati għall-validazzjoni tal-proċess għandhom ikunu kkwalifikati. Barra minn hekk, il-metodi ta' ttestjar użati għall-validazzjoni tal-proċess għandhom jiġu vvalidati għall-użu mahsub tagħhom.

VI.1.8. Il-lottijiet ta' validazzjoni jistgħu jiġu rilaxxati fis-suq biss jekk dan ikun definit minn qabel u dment li jikkonformaw ma' prassi tajba ta' manifattura (inkluż il-kriterji ta' aċċettazzjoni ta' validazzjoni jew il-kriterji ta' verifika tal-proċess kontinwu) u mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

VI.2. Validazzjoni tal-proċess tradizzjonali

VI.2.1. Skont l-hekk imsejjaħ approċċ tradizzjonali, għadd ta' lottijiet tal-prodott lest jiġu manifatturati f'kundizzjonijiet ta' rutina biex tiġi konfirmata r-riproduċibbiltà.

VI.2.2. Filwaqt li ġeneralment jitqies aċċettabbli li minimu ta' tliet lottijiet konsekuttivi manifatturati taht kundizzjonijiet ta' rutina jistgħu jikkostitwixxu validazzjoni tal-proċess, l-għadd ta' lottijiet użati għall-validazzjoni tal-proċess għandu jiġi ġġustifikat abbażi ta' valutazzjoni tar-riskju li tqis il-komplessità tal-proċess u l-varjabbiltà tar-riżultati mill-proċess, kif ukoll fatturi rilevanti ohra.

Għadd alternattiv ta' lottijiet jista' jiġi ġġustifikat billi jitqies jekk jintużawx metodi standard ta' manifattura u jekk prodotti jew proċessi simili humiex diġà manifatturati/użati fis-sit. Eżerċizzju ta' validazzjoni inizjali bi tliet lottijiet jista' jkollu bżonn jiġi ssupplimentat b'aktar data miksuba minn lottijiet sussegwenti bħala parti minn eżerċizzju ta' verifika tal-proċess kontinwu.

VI.2.3. Għandu jiġi żviluppat protokoll ta' validazzjoni tal-proċess li għandu jiddefinixxi l-parametri kritiċi tal-proċess (jiġifieri l-parametri tal-proċess li l-varjabbiltà tagħhom għandha impatt fuq l-attributi tal-kwalità kritika, u li għalhekk għandhom jiġu monitorjati jew kontrollati biex tiġi żgurata l-kwalità mixtieqa tal-prodott), l-attributi tal-kwalità kritika (jiġifieri l-karatteristiċi fiżiċi, kimiċi, bijoloġiċi jew mikrobijoloġiċi li għandhom jiġu kkontrollati biex tiġi żgurata l-kwalità mixtieqa tal-prodott) u l-kriterji ta' aċċettazzjoni assoċjati bbażati fuq data tal-iżvilupp jew għarfien tal-proċess.

VI.2.4. Il-protokoll ta' validazzjoni tal-proċess għandhom jinkludu dawn li ġejjin, iżda mhumix limitati għalihom:

- (a) deskrizzjoni qasira tal-proċess u referenza għar-rekord tal-lott rispettiv;
- (b) il-funzjonijiet u r-responsabbiltajiet;
- (c) sommarju tal-attributi tal-kwalità kritika li għandhom jiġu investigati;
- (d) sommarju tal-parametri kritiċi tal-proċess u l-limiti assoċjati tagħhom;
- (e) sommarju ta' attributi u parametri ohra (mhux kritiċi) li għandhom jiġu investigati jew immonitorjati matul l-attività ta' validazzjoni, u r-raġunijiet għall-inklużjoni tagħhom;
- (f) lista tat-tagħmir/faċilitajiet li għandhom jintużaw (inkluż l-apparat ta' kejl/monitoraġġ/registrazzjoni) flimkien mal-istatus ta' kalibrazzjoni;
- (g) lista ta' metodi analitiċi u validazzjoni tal-metodu, kif xieraq;
- (h) kontrolli fil-proċess proposti bi kriterji ta' aċċettazzjoni u r-raġuni(jiet) għaliex jintgħażel kull kontroll fil-proċess;
- (i) ittestjar addizzjonali li għandu jitwettagħ bi kriterji ta' aċċettazzjoni;
- (j) il-pjan ta' kampjunar u r-raġunament warajh;
- (k) il-metodi għar-registrazzjoni u l-evalwazzjoni tar-riżultati;
- (l) il-proċess għar-rilaxx u ċ-ċertifikazzjoni tal-lottijiet (jekk applikabbli).

VI.3. Verifika kontinwa tal-proċess

VI.3.1. Il-verifika kontinwa tal-proċess tista' tintuża bħala alternattiva għall-validazzjoni tradizzjonali tal-proċess għal prodotti żviluppati skont approċċ ta' kwalità mid-disinn, fejn ikun ġie stabbilit xjentifikament matul il-fażi tal-iżvilupp li l-istrategija ta' kontroll stabbilita tipprovdi grad għoli ta' assigurazzjoni tal-kwalità tal-prodott.

VI.3.2. Ghandu jiġi definit il-metodu li bih jiġi vverifikat il-proċess. Ghandu jkun hemm strateġija ta' kontroll ibbażata fuq ix-xjenza għall-attributi meħtieġa għall-materjali li jidhlu, għall-attributi tal-kwalità kritika u għall-parametri kritiċi tal-proċess. L-istrateġija ta' kontroll għandha tiġi evalwata regolarment. It-teknoloġija analitika tal-proċessi u l-kontroll tal-proċess statistiku multivarjat jistgħu jintużaw bħala għodod.

VI.3.3. L-għadd ta' lottijiet meħtieġa biex jintwera li l-proċess huwa kapaċi jwassal b'mod konsistenti prodott tal-kwalità mixtieqa u f'konformità mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni għandu jiġi stabbilit każ b'każ, filwaqt li jitqiesu l-ispeċifikitajiet tal-prodott u jiġu applikati l-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità.

VI.4. **Approċċ ibridu**

VI.4.1. Jista' jintuża ibridu tal-approċċ tradizzjonali u l-verifika kontinwa tal-proċess fejn ikun hemm ammont sostanzjali ta' għarfien dwar il-prodott u l-proċess miksub mill-esperjenza tal-manifattura u d-data storika tal-lottijiet.

VI.4.2. Dan l-approċċ jista' jintuża wkoll għal kwalunkwe attività ta' validazzjoni wara bidliet jew matul verifika tal-proċess kontinwu anki jekk il-prodott kien inizjalment invalidat bl-użu ta' approċċ tradizzjonali.

VI.5. **Verifika tal-proċess kontinwu matul iċ-ċiklu tal-ħajja**

VI.5.1. Il-verifika tal-proċess kontinwu (magħrufa wkoll bħala verifika tal-proċess li għadu għaddej) hija l-evidenza dokumentata li l-proċess ta' manifattura huwa kapaċi jiżgura produzzjoni konsistenti ta' prodott tal-kwalità meħtieġa u f'konformità mar-rekwiżiti stabbiliti fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. Il-verifika tal-proċess kontinwu hija applikabbli irrISPettivament mill-approċċ għall-validazzjoni tal-proċess implimentata (tradizzjonali, kontinwa jew ibrida).

VI.5.2. Il-firxa u l-frekwenza tal-verifika tal-proċess li jkun għaddej għandhom jiġu rieżaminati perjodikament filwaqt li jitqies il-livell ta' fehim tal-proċess u l-prestazzjoni tal-proċess.

VI.5.3. Il-verifika tal-proċess kontinwu għandha titwettaq skont protokoll approvat jew dokumenti ekwivalenti u għandu jithejja rapport biex jiddokumenta r-riżultati miksuba. Għandhom jintużaw għodod statistiċi, fejn xieraq, biex jappoġġaw kwalunkwe konklużjoni.

VI.5.4. Il-verifika tal-proċess kontinwu għandha tintuża matul iċ-ċiklu tal-ħajja tal-prodott biex tappoġġa l-istatus validat tal-prodott, filwaqt li jitqies l-eżitu tar-rieżami tal-kwalità tal-prodott. Għandhom jiġu kkunsidrati wkoll il-bidliet inkrementali maż-żmien u għandha tiġi vvalutata l-ħtieġa għal kwalunkwe azzjoni addizzjonali, eż. kampjunar imtejjeb.

VI.6. **Validazzjoni konkorrenti**

VI.6.1. F'ċirkostanzi eċċezzjonali, fejn ikun hemm proporzjon qawwi bejn il-benefiċċji u r-riskji għall-annimal ittrattat, jista' jkun aċċettabbli li ma jitlestiex programm ta' validazzjoni qabel ma tibda l-produzzjoni ta' rutina u tista' tintuża validazzjoni konkorrenti. Madankollu, id-deċiżjoni li titwettaq validazzjoni konkorrenti trid tkun iġġustifikata, dokumentata u approvata minn persunal awtorizzat.

VI.6.2. Meta jkun gie adottat approċċ ta' validazzjoni konkorrenti, għandu jkun hemm biżżejjed data li tappoġġa konklużjoni li kwalunkwe lott partikolari ta' prodott huwa uniformi u jissodisfa l-kriterji ta' aċċettazzjoni definiti. Ir-riżultati u l-konklużjonijiet għandhom ikunu dokumentati formalment u jkunu disponibbli għall-persuna kwalifikata qabel iċ-ċertifikazzjoni tal-lott.

VII. VALIDAZZJONI TAL-METODI TA' TTESTJAR

- VII.1. Il-metodi analitiċi li jintużaw għall-manifattura jew il-kontroll ta' prodotti mediċinali veterinarji (inklużi dawk li jappoġġaw il-validazzjoni u l-kwalifika) għandhom jiġu vvalidati. Il-validazzjoni għandha turi l-adegwatezza tal-metodi analitiċi għall-iskop mahsub.
- VII.2. Il-proċeduri analitiċi, li jew huma deskritti fil-Farmakopea Ewropea, il-farmakopea ta' Stat Membru, jew huma marbuta ma' monografija speċifika għall-prodott, u jitwettqu skont il-monografija, generalment jitqiesu bhala vvalidati. F'każijiet bhal dawn, għandha tiġi vverifikata l-adegwatezza tat-test ivvalidat għall-iskop mahsub.
- VII.3. Meta jitwettaq l-ittestjar mikrobjali tal-prodott, il-metodu għandu jiġi vvalidat biex jikkonferma li l-prodott ma jinfluwenzax l-irkupru tal-mikroorganizmi.
- VII.4. Meta jsir ittestjar mikrobjali tas-superfici fi kmamar nodfa, il-metodu ta' ttestjar għandu jiġi vvalidat biex jikkonferma li l-użu ta' agenti sanitizzanti ma jinfluwenzax l-irkupru ta' mikroorganizmi.

VIII. VALIDAZZJONI TAT-TINDIF

- VIII.1. Il-validazzjoni tat-tindif hija l-evidenza dokumentata li proċedura partikolari tat-tindif tneħhi b'mod riproducibbli l-kontaminanti u r-residwi minn prodott preċedenti u l-aġenti tat-tindif taht livell limitu predefinit. Il-validazzjoni tat-tindif hija mehtieġa biex tiġi konfirmata l-effettività tal-proċeduri tat-tindif għat-tagħmir kollu ta' kuntatt mal-prodott.
- VIII.2. Jistgħu jintużaw agenti ta' simulazzjoni (jiġifieri materjali li jixbhu hafna l-karatteristiċi speċifiċi tal-prodott rilevanti) dment li dan ikun iġġustifikat xjentifikament.
- VIII.3. Il-validazzjoni tat-tindif għal tipi simili ta' tagħmir tista' tingabar flimkien dment li din tkun debitament ġustifikata.
- VIII.4. Filwaqt li verifika viżwali għall-indafa hija parti mill-kriterji ta' aċċettazzjoni għall-validazzjoni tat-tindif, dan il-kriterju wahdu generalment mhuwiex biżżejjed. Barra minn hekk, it-tindif u l-ittestjar mill-ġdid ripetuti sakemm jinkisbu riżultati aċċettabbli tar-residwi, ma jitqisux bhala approċċ aċċettabbli.
- VIII.5. Huwa rikonoxxut li l-validazzjoni tat-tindif tista' tiehu xi żmien biex titlesta u li, f'każijiet bhal dawn, tkun mehtieġa verifika ^(?) wara kull lott sakemm titlesta l-validazzjoni. Meta dan l-approċċ jiġi implimentat, għandu jkun hemm biżżejjed data mill-verifika biex tiġi appoġġata l-konkluzjoni li t-tagħmir huwa nadif u disponibbli għal użu ulterjuri.
- VIII.6. Il-validazzjoni għandha tqis il-livell ta' awtomatizzazzjoni fil-proċess tat-tindif. Meta jintuża proċess awtomatiku, il-firxa operattiva normali speċifikata tal-utilitajiet u t-tagħmir għandha tiġi vvalidata.
- VIII.7. Għandha ssir valutazzjoni biex jiġu ddeterminati l-fatturi varjabbli li jinfluwenzaw l-effettività u l-prestazzjoni tal-proċedura tat-tindif (eż. l-operaturi, il-livell ta' dettall fi proċeduri bhal hinijiet tat-tlahli, eċċ.) Jekk ikunu ġew identifikati fatturi varjabbli, is-sitwazzjonijiet tal-agħar każ għandhom jintużaw bhala l-bażi għall-istudji tal-validazzjoni tat-tindif.

(?) Għall-finijiet ta' dan l-Anness, il-"verifika tat-tindif" tfisser il-ġbir ta' evidenza permezz ta' analiżi kimika wara kull lott/kampanja biex jintwera li r-residwi tal-prodott preċedenti jew tal-aġenti tat-tindif tnaqqsu taht il-limitu massimu stabbilit xjentifikament.

- VIII.8. Il-limiti ghat-trasferiment tar-residwi tal-prodott għandhom ikunu bbażati fuq evalwazzjoni tossikoloġika^(?). Il-ġustifikazzjoni għal-limiti magħżula għandha tiġi dokumentata f'valutazzjoni tar-riskju li tinkludi r-referenzi ta' appoġġ kollha. Għandhom jiġu stabbiliti wkoll limiti għat-tneħħija tal-aġenti tat-tindif użati. Il-kriterji ta' aċċettazzjoni għandhom jikkunsidraw l-effett kumulattiv potenzjali ta' oġġetti multipli ta' tagħmir użat. Madankollu, huma possibbli l-adattamenti li ġejjin:
- (a) Il-makromolekuli terapewtiċi u l-peptidi huma magħrufa li jiddegradaw u jiddenaturaw meta jiġu esposti għall-estremijiet tal-pH u/jew għas-shana, u jistgħu jsiru farmakoloġikament inattivi. Evalwazzjoni tossikoloġika tista' għalhekk ma tkunx applikabbli f'dawn iċ-ċirkostanzi;
 - (b) jekk ma jkunx fattibbli li jiġu ttestjati għal residwi speċifiċi tal-prodott, jistgħu jintgħażlu parametri rappreżentattivi ohra, eż. il-karbonju organiku totali (TOC) u l-konduttività.
- VIII.9. Ir-riskju ppreżentat mill-kontaminazzjoni mikrobika u tal-endotossini għandu jiġi kkunsidrat matul l-iżvilupp ta' protokollu ta' validazzjoni tat-tindif.
- VIII.10. L-influenza tal-hin bejn il-manifattura u t-tindif, u l-hin bejn it-tindif u l-użu għandhom jitqiesu biex jiġu definiti l-hinijiet taż-żamma mahmuġin u nodfa għall-proċess tat-tindif.
- VIII.11. Meta ssir il-manifattura ta' kampanja, għandu jitqies l-impatt fuq il-faċilità tat-tindif fi tmiem il-kampanja u t-tul massimu ta' kampanja (fil-hin u/jew fl-għadd ta' lottijiet) għandu jkun il-bażi għall-eżerċizzji ta' validazzjoni tat-tindif.
- VIII.12. Meta jintuża approċċ tal-prodott tal-aġar każ bħala mudell ta' validazzjoni tat-tindif, għandu jiġi pprovdut raġunament xjentifiku għall-għażla tal-prodott tal-aġar każ u l-impatt ta' prodotti godda valutati. Il-kriterji għad-determinazzjoni tal-aġar każ jistgħu jinkludu s-solubbiltà, il-kapaċità ta' tindif, it-tossicità u l-potenza.
- VIII.13. Il-protokollu ta' validazzjoni tat-tindif għandhom jispeċifikaw jew jagħmlu referenza għall-postijiet li għandhom jittiehdu kampjuni minnhom u r-raġunament għall-għażla ta' dawn il-postijiet u għandhom jiddefinixxu l-kriterji ta' aċċettazzjoni.
- VIII.14. Il-kampjunar jista' jsir permezz ta' swabbing, tlahli jew b'mezzi ohra skont it-tagħmir tal-produzzjoni. Il-materjali tal-kampjunar u l-metodu applikat ma għandhomx jinfluwenzaw ir-riżultat. L-irkupru għandu jintwera li huwa possibbli mill-materjali kollha li jiġu f'kuntatt mal-prodott fil-kampjun fit-tagħmir bil-metodi ta' kampjunar użati.
- VIII.15. Il-proċedura tat-tindif għandha titwettaq għadd xieraq ta' drabi abbażi ta' valutazzjoni tar-riskju u tissodisfa l-kriterji ta' aċċettazzjoni sabiex jiġi ppruvat li l-metodu tat-tindif huwa validat.
- VIII.16. Meta proċess ta' tindif ma jkunx effettiv jew ma jkunx xieraq għal xi tagħmir, għandhom jiġu implimentati tagħmir dedikat jew mizuri xierqa ohra.
- VIII.17. Meta jsir tindif manwali tat-tagħmir, l-effettività tal-proċess manwali għandha tiġi kkonfermata bi frekwenza ġustifikata.

^(?) Ara l-Linja Gwida tal-EMA dwar l-istabbiliment ta' limiti ta' esponiment ibbażati fuq is-sahha għall-użu fl-identifikazzjoni tar-riskju fil-manifattura ta' prodotti mediċinali differenti f'faċilitajiet kondiviżi.

ANNEX VI

Mudell għall-master file tas-sit

Nota 1: Il-master file tas-sit huwa relatat mal-attivitajiet farmaċewtiċi mwettqa f'sit speċifiku. Jekk parti biss minn proċess ta' manifattura titwettaq f'sit, il-master file tas-sit jehtieg li jkun relatat biss ma' tali operazzjonijiet (eż. l-analizi, l-imballagg).

Nota 2: Il-master file tas-sit għandu jkun fih informazzjoni adegwata iżda, kemm jista' jkun, ma għandux jaqbez il-25-30 paġna, flimkien mal-appendiċijiet. Id-dokument għandu jkun jista' jinqara meta jiġi stampat fuq folji tal-karti A4.

Nota 3: Il-master file tas-sit għandu jinżamm aġġornat u jkun rappreżentattiv tal-attivitajiet attwali. Il-master file tas-sit għandu jkollu numru tal-edizzjoni, id-data meta jsir effettiv u d-data sa meta jrid jiġi rieżaminat. Kull Appendiċi jista' jkollu data effettiva individwali u jkun soġġett għal data ta' rieżami speċifika.

1. INFORMAZZJONI ĠENERALI DWAR IL-MANIFATTUR**1.1. Informazzjoni ta' kuntatt dwar il-manifattur**

- L-isem u l-indirizz uffiċjali tal-manifattur.
- L-isem u l-indirizz tat-triq tas-sit, tal-bini u tal-unitajiet tal-produzzjoni li jinsabu fis-sit.
- Informazzjoni ta' kuntatt tal-manifattur, inkluż in-numru tat-telefon tal-persunal li għandu jiġi kkuntattjat f'każ ta' difetti fil-prodott jew sejha lura (dan in-numru għandu jkun dejjem operattiv, inkluż barra l-hinijiet tax-xogħol).
- In-numru ta' identifikazzjoni tas-sit, bl-użu ta' sistema ta' geolokalizzazzjoni bħal Galileo jew GPS. Barra minn hekk, l-OMS ⁽¹⁾ hija obbligatorja għas-sottomissjonijiet fiż-ŻEE.

1.2. Attivitajiet ta' manifattura farmaċewtika awtorizzati tas-sit

- Kopja ta' awtorizzazzjoni tal-manifattura valida mahruġa mill-awtorità kompetenti rilevanti għandha tiġi pprovduta bħala l-Appendiċi 1. Alternattivament, tista' tiġi pprovduta referenza għall-bażi tad-data tal-EudraGMDP (fejn applikabbli). F'każijiet fejn l-awtorità kompetenti rilevanti ma tkunx harget awtorizzazzjoni tal-manifattura, dan għandu jiġi spjegat.
- Deskrizzjoni qasira tal-manifattura, il-kontroll, il-ħażna, l-importazzjoni, l-esportazzjoni, it-trasport jew attivitajiet oħra awtorizzati mill-awtorità(jiet) kompetenti rilevanti, inklużi l-awtoritajiet barranin, b'referenza għall-forom/attivitajiet farmaċewtiċi awtorizzati, rispettivament, fejn mhux koperti mill-awtorizzazzjoni tal-manifattura.
- Lista bit-tip ta' prodotti manifatturati bħalissa fuq il-post għandha tiġi pprovduta bħala l-Appendiċi 2, meta mhux koperti mill-Appendiċi 1 jew l-entrata EudraGMDP.
- Lista ta' spezzjonijiet tal-PTM tas-sit fl-aħħar 5 snin, inklużi d-dati u l-isem/il-pajjiż tal-Awtorità Kompetenti li tkun wettqet l-ispezzjoni.
- Kopja taċ-ċertifikat attwali tal-PTM jew, alternattivament, referenza għall-bażi tad-data tal-EudraGMDP għandha tiġi pprovduta bħala l-Appendiċi 3.

1.3. Kwalunkwe attività oħra ta' manifattura mwettqa fuq is-sit

- Id-deskrizzjoni ta' attivitajiet mhux farmaċewtiċi fuq il-post, jekk ikun hemm.

⁽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 TA' ĠESTJONI TAL-KWALITÀ TAL-MANIFATTUR

2.1. Sistema ta' ġestjoni tal-kwalità tal-manifattur

- Deskrizzjoni qasira tas-sistemi ta' ġestjoni tal-kwalità mmexxija mill-kumpanija u referenza għall-istandards użati.
- Ir-responsabbiltajiet relatati mal-manutenzjoni tas-sistema tal-kwalità, inkluż għall-manigment superjuri.
- Informazzjoni dwar l-attivitajiet li għalihom is-sit huwa akkreditat u ċertifikat, inkluż id-dati u l-kontenut tal-akkreditazzjonijiet u l-ismijiet tal-korpi tal-akkreditazzjoni.

2.2. Proċedura ta' rilaxx tal-prodotti lesti

- Deskrizzjoni dettaljata tar-rekwiżiti tal-kwalifiki (l-edukazzjoni u l-esperjenza tax-xogħol) tal-persuna/i awtorizzata/i/tal-persuna/i kwalifikata/i responsabbli għaċ-ċertifikazzjoni tal-lott u l-proċeduri tar-rilaxx.
- Deskrizzjoni ġenerali taċ-ċertifikazzjoni tal-lott u l-proċedura tar-rilaxx.
- Deskrizzjoni qasira tal-proċess tar-rilaxx tal-lott, inklużi l-kompiti speċifiċi tal-persuna awtorizzata/tal-persuna kwalifikata u l-arrangamenti għall-iżgurar tal-konformità mal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni (meta applikabbli).
- L-arrangamenti bejn il-persuni awtorizzati/il-persuni kwalifikati meta jkunu involuti diversi persuni awtorizzati/persuni kwalifikati.
- Dikjarazzjoni dwar jekk l-istrategġija ta' kontroll tużax teknoloġija analitika tal-proċessi (PAT, process analytical technology) jew rilaxx f'linja reali jew rilaxx parametrik.

2.3. Ġestjoni tal-fornituri u l-kuntratturi

- Sommarju qasir tal-katina tal-provvista u l-programm tal-awditjar estern.
- Deskrizzjoni qasira tas-sistema ta' kwalifika tal-kuntratturi, il-manifatturi ta' ingredjenti farmaċewtiċi attivi u fornituri oħra ta' materjali kritiċi.
- Il-miżuri biex jiġi żgurat li l-prodotti manifatturati jkunu konformi mal-linji gwida dwar it-TSE (enċefalopatija sponġiformi trażmissibbli), fejn applikabbli.
- Il-miżuri biex jiġu indirizzati każijiet meta prodotti kontrafatti/iffalsifikati, prodotti bl-ingrossa (jiġifieri, pilloli mhux ippakkjati), ingredjenti farmaċewtiċi attivi jew eċċipjenti jkunu suspettati jew identifikati.
- L-użu ta' assistenza xjentifika, analitika jew teknika oħra esterna b'raba mal-attivitajiet ta' manifattura jew kontroll.
- Lista ta' manifatturi u laboratorji b'kuntratt, inkluż l-indirizzi u informazzjoni ta' kuntatt rilevanti, u flow charts ta' ktajjen tal-provvista għal manifattura esternalizzata u attivitajiet ta' kontroll tal-kwalità (eż. l-isterilizzazzjoni ta' materjal tal-imballaġġ primarju għal proċessi aseptiċi, l-ittestjar ta' materja prima tal-bidu eċċ.), għandha tiġi pprovduta bħala l-Appendiċi 4.
- Harsa ġenerali fil-qosor lejn l-allokazzjoni tar-responsabbiltajiet bejn min jagħti l-kuntratt u min jaċċetta l-kuntratt fir-rigward tal-konformità mal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni (meta mhux inkluż taħt 2.2).

2.4. Ġestjoni tar-Riskji għall-Kwalità

- Deskrizzjoni qasira tal-metodoloġiji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità użati mill-manifattur.
- L-ambitu u l-enfasi tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità, inkluż id-deskrizzjoni qasira ta' kwalunkwe attività li titwettaq fil-livell korporattiv u dik li titwettaq lokalment. Għandha tissemma kwalunkwe applikazzjoni tas-sistema ta' ġestjoni tar-riskji għall-kwalità biex jiġu evitati interruzzjonijiet fil-provvista marbuta ma' kwistjonijiet ta' manifattura.

2.5. Rieżamijiet tal-Kwalità tal-Prodotti

- Deskrizzjoni qasira tal-metodoloġġi użati.

3. PERSUNAL

- Tabella tal-organizzazzjoni li turi l-arranġamenti għall-pożizzjonijiet/titoli tal-ġestjoni tal-kwalità, tal-produzzjoni u tal-kontroll tal-kwalità għandha tiġi pprovduta bħala l-Appendiċi 5, inkluż il-manigment superjuri u l-persuna/i kwalifikata/i.
- L-għadd ta' impjegati involuti fil-ġestjoni tal-kwalità, fil-produzzjoni, fil-kontroll tal-kwalità u fil-ħżin rispettivament.

4. BINI U TAGHMIR

4.1. Bini

- Deskrizzjoni qasira tal-impjant, inkluż id-daqs tas-sit u l-lista tal-bini. Jekk il-produzzjoni għal pajjiżi differenti ssehh f'bini differenti fuq is-sit, il-bini għandu jiġi elenkat bi swieq destinati identifikati (jekk mhux identifikati taht 1.1).
- Pjan jew deskrizzjoni sempliċi taż-żoni tal-manifattura b'indikazzjoni tal-iskala (mhumex mehteġa tpingijiet arkitettoniċi jew tal-inġinerija).
- It-tqassim u d-dijagrammi sekwenzjali taż-żoni tal-produzzjoni għandhom jiġu pprovduti bħala l-Appendiċi 6, li juru l-klassifikazzjoni tal-kamra u d-differenzi fil-pressure bejn iż-żoni kontigwi u jindikaw l-attivitajiet tal-produzzjoni (jiġifieri, it-taħlit, il-mili, il-ħżin, l-imballaġġ, eċċ.) fil-kmamar.
- It-tqassim tal-imħażen u taż-żoni tal-ħżin għandu jiġi pprovdut bħala parti mill-Appendiċi 6, b'indikazzjoni taż-żoni speċjali għall-ħżin u l-immaniġġjar ta' materjali tossiċi ħafna, perikolużi u sensitizzanti, jekk applikabbli.
- Deskrizzjoni qasira tal-kundizzjonijiet speċifiċi tal-ħżin, jekk applikabbli, sakemm ma jkunux diġà indikati fuq it-tfassil.

4.1.1. Deskrizzjoni qasira tas-sistemi tat-tishin, tal-ventilazzjoni u tal-arja kundizzjonata (HVAC, heating, ventilation and air conditioning):

- Il-prinċipji għad-definizzjoni tal-provvista tal-arja, it-temperatura, l-umdità, id-differenzjali tal-pressure u r-rati tat-tibdil tal-arja, il-politika taċ-ċirkolazzjoni mill-ġdid tal-arja (%).

4.1.2. Deskrizzjoni qasira tas-sistemi tal-ilma:

- Ir-referenzi tal-kwalità tal-ilma prodott.
- It-tpingijiet skematiċi tas-sistemi għandhom jiġu pprovduti bħala Appendiċi 7.

4.1.3. Deskrizzjoni qasira ta' utilitajiet rilevanti ohra, bħal fwar, arja kkompressata, nitroġenu, eċċ.

4.2. Tagħmir

4.2.1. L-ejenkar ta' tagħmir ewlieni tal-laboratorju ta' produzzjoni u kontroll b'biċċiet kritiċi ta' tagħmir identifikat għandu jiġi pprovdut bħala l-Appendiċi 8.

4.2.2. Tindif u sanità:

- Deskrizzjoni qasira tal-metodi tat-tindif u tas-sanità tas-superfici li jiġu f'kontatt mal-prodott (jiġifieri, it-tindif manwali, it-tindif awtomatizzat, eċċ.).

4.2.3. Sistemi kompjuterizzati kritiċi tal-PTM:

- Deskrizzjoni tas-sistemi kompjuterizzati kritiċi tal-PTM (minbarra kontrolluri loġiċi programmabbli speċifiċi għat-tagħmir).

5. DOKUMENTAZZJONI

- Deskrizzjoni qasira tas-sistema ta' dokumentazzjoni (jiġifieri, dik elettronika u dik manwali).
- Fejn applikabbli, għandha tiġi pprovduta lista tat-tip ta' dokumenti/rekords mahżuna jew arkivjati barra mis-sit (inkluż id-data dwar il-farmakovigilanza, meta applikabbli), kif ukoll l-isem u l-indirizz tas-sit tal-ħżin u stima tal-hin meħtieġ għall-irkupru tad-dokumenti mill-arkivju mhux fuq il-post.

6. PRODUZZJONI

6.1. **Tip ta' prodotti ⁽²⁾:**

- It-tip ta' prodotti manifatturati inkluż il-lista ta' forom farmaċewtiċi.
- Is-sustanzi tossiċi jew perikolużi mmaniġġjati (eż. b'attività farmakoloġika għolja u/jew bi proprjetajiet sensitizzanti).
- It-tipi ta' prodotti manifatturati f'faċilità ddedikata jew fuq manifattura ta' kampanja, jekk applikabbli.
- It-teknoloġija analitika tal-proċessi (PAT, process analytical technology) użata, jekk applikabbli: dikjarazzjoni ġenerali tat-teknoloġija rilevanti u s-sistemi kompjuterizzati assoċjati.

6.2. **Validazzjoni tal-proċess:**

- Deskrizzjoni qasira tal-politika ġenerali għall-validazzjoni tal-proċess.
- Deskrizzjoni qasira tal-politika għar-riproċessar jew għall-ħdim mill-ġdid.

6.3. **Ġestjoni tal-materjali u ż-żamma f'maħżen**

- Deskrizzjoni qasira tal-arranġamenti għall-immaniġġjar tal-materjali użati fil-produzzjoni, inkluż il-materjali tal-imballaġġ, il-prodotti bl-ingrossa u dawk lesti. It-tehid ta' kampjuni, il-kwarantina, ir-rilaxx u l-ħżin għandhom jiġu indirizzati wkoll.
- Deskrizzjoni qasira tal-arranġamenti għall-immaniġġjar ta' materjali u prodotti rrifjutati.

7. KONTROLL TAL-KWALITÀ (QC, QUALITY CONTROL)

- Deskrizzjoni qasira tal-attivitajiet ta' kontroll tal-kwalità mwettqa fuq is-sit f'termini ta' ttestjar fiżiku, kimiku u mikrobijologiku u bijologiku.

8. TRASPORT, ILMENTI, DIFETTI TAL-PRODOTT U SEJHIET LURA

8.1. **Arranġamenti tat-trasport (kif applikabbli għar-rwol tal-manifattur)**

- It-tipi (id-detenturi ta' liċenzja bl-ingrossa, id-detenturi ta' liċenzja tal-manifattura, eċċ.) u l-postijiet (UE/ŻEE, l-Istati Uniti, eċċ.) tal-kumpaniji li lilhom jintbagħtu l-prodotti mis-sit.
- Deskrizzjoni tas-sistema użata biex jiġi vverifikat li kull klijent/riċevitur huwa legalment intitolat li jirċievi l-prodotti mingħand il-manifattur.
- Deskrizzjoni qasira tas-sistema biex jiġu żgurati kundizzjonijiet ambjentali xierqa matul it-tranzitu, eż. il-monitoraġġ/kontroll tat-temperatura.
- L-arranġamenti għad-distribuzzjoni tal-prodott u l-metodi li bihom tinzamm it-traċċabbiltà tal-prodott.
- Miżuri meħuda biex jiġi evitat li l-prodotti tal-manifatturi jaqgħu fil-katina tal-provvista illegali.

⁽²⁾ Kontrorreferenza għall-informazzjoni pprovduta fl-Appendiċi 1 jew 2 hija aċċettabbli.

8.2. Ilmenti, difetti tal-prodott u sejhiet lura

- Deskrizzjoni qasira tas-sistema għall-immaniġġjar tal-ilmenti, id-difetti tal-prodott u s-sejhiet lura.

9. AWTOSPEZZJONIJIET

- Deskrizzjoni qasira tas-sistema ta' awtospezzjoni b'enfasi fuq il-kriterji użati għall-għażla tal-oqsma li għandhom jiġu koperti matul l-ispezzjonijiet ippjanati, l-arrangamenti prattiċi u l-attivitajiet ta' segwitu.

Appendiċijiet

- Appendiċi 1: Kopja tal-awtorizzazzjoni valida tal-manifattura.
 - Appendiċi 2: Lista ta' forom farmaċewtiċi manifatturati, inkluż l-ismijiet INN jew l-isem komuni (kif disponibbli) tal-ingredjenti farmaċewtiċi attivi (API, active pharmaceutical ingredients) użati.
 - Appendiċi 3: Kopja ta' Ċertifikat tal-PTM validu.
 - Appendiċi 4: Lista ta' manifatturi u laboratorji b'kuntratt, inkluż l-indirizzi u l-informazzjoni ta' kuntatt, u d-dijagrammi sekwenzjali tal-ktajjen tal-provvista għal dawn l-attivitajiet esternalizzati.
 - Appendiċi 5: Organigrammi.
 - Appendiċi 6: It-tqassim taż-żoni ta' produzzjoni, inkluż il-flussi materjali u tal-persunal u d-dijagrammi sekwenzjali ġenerali tal-proċessi ta' manifattura ta' kull tip ta' prodott (forma farmaċewtika), u t-tqassim tal-imħażen u ż-żoni tal-ħżin.
 - Appendiċi 7: Tpingijiet skematiċi tas-sistemi tal-ilma.
 - Appendiċi 8: Lista ta' tagħmir ewlieni ta' produzzjoni u tal-laboratorju.
-

ANNEX VII

UŻU TA' RADJAZZJONI JONIZZANTI FIL-MANIFATTURA TA' PRODOTTI MEDIĊINALI VETERINARJI

I. GENERALI

Ir-rekwiżiti stabbiliti f'dan l-Anness għandhom japplikaw għall-użu tar-radjazzjoni jonizzanti fil-manifattura ta' prodotti mediċinali veterinarji. Ir-rekwiżiti speċifiċi stabbiliti f'dan l-Anness għandhom japplikaw biss għall-proċess tar-radjazzjoni jonizzanti. Aspetti oħra tal-proċess tal-manifattura għandhom jikkonformaw mar-rekwiżiti stabbiliti f'dan ir-Regolament kif xieraq.

Id-doża ta' radjazzjoni mehtieġa li għandha tiġi applikata, inkluż il-limiti rilevanti, għandha tiġi prevista fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

II. BINI

Il-bini għandu jkun imfassal u operat biex jissegrega r-radjazzjoni minn kontenituri mhux irradijati biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni kroċjata tagħhom. Meta l-materjali jiġu mmanigġjati f'kontenituri tal-irradjazzjoni magħluqa, jista' ma jkunx mehtieġ li jiġu segregati materjali maħsuba għall-użu fil-produzzjoni ta' prodotti mediċinali minn tipi oħra ta' materjali, dment li ma jkun hemm l-ebda riskju li daww tal-ewwel jiġu kkontaminati minn dawn tal-aħħar. Kwalunkwe possibbiltà ta' kontaminazzjoni tal-prodotti bir-radjonuklidi mis-sors għandha tiġi eskluża.

III. TAGHMIR

III.1. Dożimetri

III.1.1. Id-dożimetri użati għandhom jiġu kkalibrati skont l-istandards rilevanti. Il-perjodu ta' validità tal-kalibrazzjoni għandu jiġi ddokumentat bil-miktub b'gustifikazzjoni xierqa u għandu jiġi rispettat.

III.1.2. L-istess strument għandu normalment jintuża biex jistabbilixxi l-kurva tal-kalibrazzjoni tad-dożimetri u biex ikejjel il-bidla fl-assorbiment tagħhom wara l-irradjazzjoni. Jekk jintuża strument differenti, l-assorbanza assoluta ta' kull strument għandha tiġi stabbilita.

III.1.3. Skont it-tip ta' dożimetru użat, għandhom jitqiesu l-kawżi possibbli ta' inezattezza, inkluż il-bidla fil-kontenut tal-indewwa, il-bidla fit-temperatura, il-hin li jgħaddi bejn l-irradjazzjoni u l-kejl jew ir-rata tad-doża.

III.1.4. It-tul tal-mewġa tal-istrument użat biex titkejjel il-bidla fl-assorbiment tad-dożimetri u l-istrument użat biex titkejjel il-hxuna tagħhom għandu jkun soġġett għal verifiki regolari tal-kalibrazzjoni f'intervalli stabbiliti b'kunsiderazzjoni tal-istabbiltà, l-iskop u l-użu.

III.2. Irradjaturi

III.2.1. Kwalifika

III.2.1.1. Għandu jintwera, permezz ta' dokumentazzjoni xierqa, li l-irradjaturi jistgħu jaħdmu b'mod konsistenti fil-limiti predeterminati meta jithaddmu skont l-ispeċifikazzjonijiet tal-proċess. F'dan il-kuntest, il-limiti predeterminati huma d-dożi massimi u minimi mfassla biex jiġu assorbiti mill-kontenitur tal-irradjazzjoni. Ma għandux ikun possibbli li jseħhu varjazzjonijiet fit-thaddim tal-irradjatur li jagħtu doża lill-kontenitur barra daww il-limiti mingħajr l-għarfien tal-operatur.

III.2.1.2. Meta jkun hemm bidla fil-proċess jew fl-irradjatur li tista' taffettwa d-distribuzzjoni tad-doża fil-kontenitur tal-irradjazzjoni (eż., bidla fis-source pencils), għandu jiġi vvalutat mill-ġdid jekk l-irradjatur għadux jaħdem b'mod konsistenti fi hdan il-limiti predeterminati. Il-firxa tal-valutazzjoni mehtieġa tiddependi fuq il-firxa tal-bidla fl-irradjatur jew fit-tagħbija li tkun seħhet.

III.2.2. Irradjaturi gamma

III.2.2.1. Tfassil

L-irradjatur għandu jkun imfassal billi jitqies li d-doża assorbita riċevuta minn parti partikolari ta' kontenitur tal-irradjazzjoni fi kwalunkwe punt speċifiku tal-irradjatur, tista' tiġi affettwata mill-fatturi li ġejjin:

- l-attività u l-ġeometrija tas-sors;
- id-distanza mis-sors għall-kontenitur;
- it-tul tal-irradjazzjoni kkontrollata mill-issettjar tat-timer jew mill-veloċità tat-trasportatur;
- il-kompożizzjoni u d-densità tal-materjal, inkluż prodotti oħra, bejn is-sors u l-parti speċifika tal-kontenitur;
- il-mogħdija tal-kontenituri permezz ta' irradjatur kontinwu jew id-disinn tat-tagħbija firradjatur bil-lott;
- in-numru ta' ċikli ta' espożizzjoni.

III.2.2.2. L-immappjar tad-doża

Ir-riżultati tal-proċedura ta' mmappjar tad-doża għandhom jagħtu doži assorbiti minimi u massimi fil-prodott u fuq is-superfiċe tal-kontenitur għal sett partikolari ta' parametri tal-irradjatur, id-densità tal-prodott u l-mudell tat-tagħbija.

Għall-proċedura ta' mmappjar tad-doża, għandhom japplikaw l-elementi li ġejjin:

- (a) L-irradjatur għandu jimtela b'kontenituri tal-irradjazzjoni ppakkjati bi prodotti finti jew bi prodott rappreżentattiv ta' densità uniformi. Id-dożimetri għandhom jitqieghdu f'minimu ta' tliet kontenituri tal-irradjazzjoni mgħobbija li jgħaddu mill-irradjatur, imdawrin b'kontenituri simili jew prodotti finti. Jekk il-prodott ma jkunx ippakkjat b'mod uniformi, id-dożimetri għandhom jitqieghdu f'għadd akbar ta' kontenituri.
- (b) Il-pożizzjoni tad-dożimetri għandha tiddependi mid-daqs tal-kontenitur tal-irradjazzjoni. Pereżempju, għal kontenituri sa $1 \times 1 \times 0,5$ m, gradilja tridimensjonali ta' 20 cm madwar il-kontenitur, inkluż is-superfiċe ta' barra, tista' tkun xierqa. Jekk il-pożizzjonijiet mistennija tad-doża minima u massima jkun magħrufa minn karatterizzazzjoni preċedenti tal-prestazzjoni tal-irradjatur, xi dożimetri jistgħu jitnehhew minn reġjuni b'doża medja u jiġu sostitwiti biex jiffurmaw grilja ta' 10 cm fir-reġjuni ta' doża estrema.
- (c) Idealment, għandhom jintużaw dożimetri ta' referenza minhabba l-preċiżjoni akbar tagħhom. Id-dożimetri ta' rutina huma permissibbli iżda huwa rakkomandabbli li jitqieghdu dożimetri ta' referenza hdeghom fil-pożizzjonijiet mistennija tad-doża minima u massima u fil-pożizzjoni ta' monitoraġġ ta' rutina f'kull wieħed mill-kontenituri tal-irradjazzjoni replikati. Il-valuri osservati tad-doża jkollhom incertezza aleatorja assoċjata li tista' tiġi stmata mill-varjazzjonijiet fil-kejl replikat.
- (d) Id-doża minima osservata, kif imkejla mid-dożimetri ta' rutina, mehtieġa biex jiġi żgurat li l-kontenituri tal-irradjazzjoni kollha jirċievu d-doża minima mehtieġa, għandha tiġi stabbilita wara li titqies il-varjabbiltà aleatorja tad-dożimetri ta' rutina użati.
- (e) Il-parametri tal-irradjatur għandhom jinżammu kostanti, jiġu monitorjati u rreġistrati matul l-immappjar tad-doża. Ir-rekords, flimkien mar-riżultati tad-dożimetrija u r-rekords l-oħra kollha ġġenerati, għandhom jinżammu.

III.2.3. Irradjaturi tal-elettroni

III.2.3.1. Tfassil

L-irradjatur għandu jkun imfassal billi jitqies li d-doża assorbita riċevuta minn porzjon partikolari ta' prodott irradjat fi kwalunkwe punt speċifiku tal-irradjatur tista' tiġi affettwata mill-fatturi li ġejjin:

- il-karatteristiċi tar-raġġ, li huma: l-enerġija tal-elettroni, il-kurrent medju tar-raġġ, il-wisa' tal-iskennjar u l-uniformità tal-iskennjar;
- il-veloċità tat-trasportatur;

- il-kompożizzjoni u d-densità tal-prodott;
- il-kompożizzjoni, id-densità u l-ħxuna tal-materjal bejn it-tieqa tal-output u l-porzjon partikolari tal-prodott;
- it-tieqa tal-output għad-distanza tal-kontenitur.

III.2.3.2. L-immappjar tad-doża

Ir-riżultati tal-proċedura ta' mmappjar tad-doża għandhom jagħtu doži assorbiti minimi u massimi fil-prodott u fuq is-superfiċe tal-kontenitur għal sett partikolari ta' parametri tal-irradjatur, id-densità tal-prodott u l-mudell tat-tagħbija.

Għall-proċedura ta' mmappjar tad-doża, id-dożimetri għandhom jitqiegħdu bejn saffi ta' folji assorbenti omogenji li jiffurmaw prodott finta, jew bejn saffi ta' prodotti rappreżentattivi ta' densità uniformi, b'tali mod li jkunu jistgħu jsiru mill-inqas għaxar kejl fi hdan il-firxa massima tal-elettroni. Ir-rekwiżiti stabbiliti fil-punti (b) sa (d) tat-Taqsima III.2.2.2 għandhom japplikaw ukoll.

IV. DOKUMENTAZZJONI

- IV.1. In-numri ta' kontenituri riċevuti, irradjati u mibgħuta għandhom jiġu rikonċiljati ma' xulxin u mad-dokumentazzjoni assoċjata. Kwalunkwe diskrepanza għandha tiġi rrapportata u solvuta.
- IV.2. L-operatur tal-irradjatur għandu jiċcertifika bil-miktub il-firxa ta' doži riċevuti minn kull kontenitur irradjat flott jew kunsinna.
- IV.3. Ir-rekords tal-proċess u tal-kontroll għal kull lott tal-irradjazzjoni għandhom jiġu ċċekkjati u ffirmati minn persuna responsabbli nominata u miżmuma.
- IV.4. Id-dokumentazzjoni assoċjata mal-validazzjoni/kwalifika tal-irradjatur għandha tinżamm għal sena wara d-data ta' skadenza jew mill-inqas 5 snin wara r-rilaxx tal-aħħar prodott ipproċessat mill-irradjatur, skont liema jkun l-itwal.

V. IPPROĊESSAR

V.1. Ġenerali

- V.1.1. Il-kontenituri tal-irradjazzjoni għandhom ikunu ppakkjati skont il-mudell(i) tat-tagħbija speċifikat(i) stabbilit(i) waqt il-validazzjoni.
- V.1.2. Matul il-proċess, id-doża tar-radjazzjoni għall-kontenituri tal-irradjazzjoni għandha tiġi mmonitorjata bl-użu ta' proċeduri tad-dożimetrija vvalidati. Ir-relazzjoni bejn dik id-doża u d-doża assorbita mill-prodott għewwa l-kontenitur trid tkun giet stabbilita matul il-validazzjoni tal-proċess u bħala parti mill-kwalifika tal-irradjatur.
- V.1.3. L-indikaturi tar-radjazzjoni għandhom jintużaw bħala għajnuna biex jiddifferenzjaw il-kontenituri rradjati minn dawk mhux irradjati. Madankollu, la għandhom jintużaw bħala l-uniku mezz ta' differenzjazzjoni u lanqas ma għandhom jitqiesu bħala indikazzjoni ta' pproċessar sodisfaċenti.
- V.1.4. L-ipproċessar ta' tagħbijiet imhallta ta' kontenituri fiċ-ċellola tal-irradjazzjoni għandu jsir biss meta jkun hemm evidenza li ssostni li d-doża ta' radjazzjoni riċevuta minn kontenituri individwali tibqa' fil-limiti speċifikati.

V.1.5. Meta d-doża ta' radjazzjoni mehtieġa tinkiseb mit-tfassil matul aktar minn esponiment jew passaggġ wieħed, dan għandu jiġi speċifikat b'hal part mill-kuntratt, inkluż id-dettalji rilevanti rigward il-perjodu ta' żmien predeterminat. Interruzzjonijiet mhux ippjanati waqt l-irradjazzjoni li jestendu l-proċess tal-irradjazzjoni lil hinn mill-ispeċifikazzjonijiet stabbiliti fil-kuntratt għandhom jiġu nnotifikati lil min jagħti l-kuntratt, li għandu jiġbed l-attenzjoni dwar din l-informazzjoni lill-persuna kwalifikata.

V.1.6. Il-prodotti mhux irradjati għandhom jiġu segregati minn dawk il-prodotti irradjati f'kull hin. Il-metodi biex jintlaħaq dan l-għan jinkludu l-użu ta' indikaturi tar-radjazzjoni u t-tfassil xieraq tal-bini.

V.2. Irradjaturi gamma

V.2.1. Għall-modalitajiet ta' pproċessar kontinwu ⁽¹⁾, għandu japplika dan li ġej:

- (a) id-dożimetri għandhom jitqiegħdu b'tali mod li mill-inqas tnejn jiġu esposti fl-irradjazzjoni f'kull hin;
- (b) għandu jkun hemm indikazzjoni pożittiva tal-pożizzjoni korretta tas-sors u interlock bejn il-pożizzjoni tas-sors u l-moviment tat-trasportatur. Il-veloċità tat-trasportatur għandha tiġi monitorjata kontinwament u anki registrata.

V.2.2. Għall-modalitajiet tal-lott, ⁽²⁾ għandu japplika dan li ġej:

- (a) mill-inqas żewġ dożimetri għandhom jiġu esposti f'pożizzjonijiet relatati mal-pożizzjoni tad-doża minima;
- (b) il-moviment tas-sors u l-hinijiet tal-esponiment għal kull lott għandhom jiġu monitorjati u registrati.

V.2.3. Għal doża mixtieqa partikolari, l-issettjar tat-timer jew il-veloċità tat-trasportatur għandhom jiġu aġġustati għad-diżintegrazzjoni tas-sors u għaž-żidiet tas-sors. Il-perjodu ta' validità tal-issettjar jew tal-veloċità għandu jiġi registrat u rrispettat.

V.3. Irradjaturi b'raġġ ta' elettronni

V.3.1. Għandu jitqiegħed dożimetru fuq kull kontenitur.

V.3.2. Għandu jkun hemm registrazzjoni kontinwa tal-kurrent medju tar-raġġ, tal-enerġija tal-elettroni, tal-wisa' tal-iskennjar u tal-veloċità tat-trasportatur. Dawn il-varjabbli, minbarra l-veloċità tat-trasportatur, għandhom jiġu kkontrollati fil-limiti definiti minn qabel stabbiliti skont it-Taqsima III.2.1.

VI. VALIDAZZJONI TAL-PROĊESS

VI.1. Permezz tal-proċess ta' validazzjoni, għandu jintwera li t-twassil tad-doża assorbita maħsuba lill-prodott se jkiseb ir-riżultati mistennija.

VI.2. Il-validazzjoni għandha tinkludi mmappjar tad-doża biex tiġi stabbilita d-distribuzzjoni tad-doża assorbita fil-kontenitur tal-irradjazzjoni meta ppakkjat bi prodott f'konfigurazzjoni definita.

VI.3. L-ispeċifikazzjoni tal-proċess tal-irradjazzjoni għandha tinkludi mill-inqas dan li ġej:

- (a) id-dettalji tal-imballaġġ tal-prodott;
- (b) il-mudell(i) tat-tagħbija tal-prodott fil-kontenitur tal-irradjazzjoni. Meta tahlita ta' prodotti tkun permessa fil-kontenitur tal-irradjazzjoni, għandha tingħata attenzjoni partikolari li ma jkun hemm l-ebda dożaġġ baxx ta' prodotti densi jew delimitazzjoni ta' prodotti oħra minn prodotti densi. Kull arrangament ta' prodott imhallat għandu jiġi speċifikat u vvalidat;

⁽¹⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "modalità ta' pproċessar kontinwu" tfisser tip ta' proċess ta' irradjazzjoni fejn sistema awtomatika twassal il-prodotti fiċ-ċellola ta' radjazzjoni, lil hinn mis-sors ta' radjazzjoni esposta tul mogħdija definita u b'veloċità xierqa, u l-barra miċ-ċellola.

⁽²⁾ Għall-finijiet ta' dan l-Anness, "modalità tal-lott" tfisser tip ta' proċess ta' irradjazzjoni fejn il-prodott ikun irranġat f'postijiet fissi madwar is-sors ta' radjazzjoni u ma jkunx jista' jitgħabba jew jinħall waqt li s-sors ta' radjazzjoni jkun espost.

- (c) id-disinn tat-tagħbija tal-kontenituri tal-irradjazzjoni madwar is-sors (il-mod tal-lott) jew il-perkors li jgħaddi miċ-ċellola (b'mod kontinwu);
- (d) il-limiti massimi u minimi tad-doża assorbita għall-prodott, kif ukoll id-dożimetrija ta' rutina assoċjata;
- (e) il-limiti massimi u minimi tad-doża assorbita għall-kontenitur tal-irradjazzjoni u d-dożimetrija ta' rutina assoċjata biex tiġi mmonitorjata din id-doża assorbita;
- (f) parametri oħra tal-proċess, inkluż ir-rata tad-doża, il-ħin massimu tal-esponiment, l-għadd ta' esponimenti, eċċ.

Meta l-irradjazzjoni tiġi esternalizzata lil parti terza, il-punti (d) u (e) għandhom jiffurmaw parti mill-kuntratt.

VII. MONITORAĠĠ MIKROBIJOLOĠIKU

Il-monitoraġġ mikrobijoloġiku huwa r-responsabbiltà tal-manifattur tal-prodott mediċinali veterinarju. Il-monitoraġġ ambjentali u l-monitoraġġ tal-livell mikrobiku qabel l-irradjazzjoni jistgħu jkunu meħtieġa kif speċifikat fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

VIII. ESTERNALIZZAZZJONI

VIII.1. Meta t-trattament bl-irradjazzjoni jiġi subkuntrattat, is-subkuntrattur għandu jkollu l-awtorizzazzjoni xierqa għall-manifattura.

VIII.2. Il-manifattur tal-prodott mediċinali veterinarju jgħorri r-responsabbiltà għall-kwalità tal-prodott, inkluż il-kisba tal-oġġettiv tal-irradjazzjoni. Għall-proċess tar-radjazzjoni, is-subkuntrattur għandu jiżgura li d-doża tar-radjazzjoni meħtieġa mill-manifattur titwassal fil-kontenitur tal-irradjazzjoni (jiġifieri, il-kontenitur ta' barra nett li fih il-prodotti jiġu rradjati).

ANNEX VIII

I. Mudell għall-konferma tal-manifattura parzjali

[LETTER HEAD TAL-MANIFATTUR LI WETTAQ L-ATTIVITÀ TA' MANIFATTURA]

1. Isem tal-prodott u deskrizzjoni tal-istadju ta' manifattura (eż. pilloli tal-paracetamol, imballaġġ primarju f'pakketti blister).
2. Numru tal-lott.
3. Isem u indirizz tas-sit li jwettaq il-manifattura parzjali.
4. Referenza għall-ftehim bil-miktub li jagħti dettalji dwar ir-reponsabbiltajiet bejn iż-żewġ partijiet (f'konformità mal-Artikolu 43).
5. Dikjarazzjoni ta' konferma:
B'dan nikkonferma l-istadji tal-manifattura msemmija fil-ftehim bil-miktub imsemmi fit-Taqsima 4 twettqu f'konformità shiha mar-rekwiżiti tal-prassi tajba ta' manifattura applikabbli fl-UE u t-termini deskritti fil-ftehim kif previst minn [Minn jagħti l-Kuntratt/manifattur li jiċċertifika u jirrilaxxa l-lott].
6. Isem tal-persuna kwalifikata li tikkonferma l-manifattura parzjali.
7. Firma tal-persuna kwalifikata li tikkonferma l-manifattura parzjali.
8. Data tal-iffirmar.

II. Mudell għaċ-ċertifikat tar-rilaxx tal-lott

[LETTER HEAD TAL-MANIFATTUR LI JIĊĊERTIFIKA U JIRILAXXA L-LOTT]

1. Isem, saħħa/qawwa, forma tad-dożaġġ u daqs tal-pakkett (identiku għat-test fuq il-pakkett tal-prodott lest).
2. Numru tal-lott tal-prodott lest.
3. Isem tal-pajjiż(i) ta' destinazzjoni tal-lott, mill-inqas meta jkun(u) fl-UE.
4. Dikjarazzjoni ta' ċertifikazzjoni:
B'dan niċċertifika li l-istadji kollha tal-manifattura ta' dan il-lott ta' prodott lest twettqu f'konformità shiha mar-rekwiżiti tal-prassi tajba ta' manifattura applikabbli fl-UE u mar-rekwiżiti tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni [għandha tiżdied biss meta l-lott jiġi esportat: tal-pajjiż(i) tad-destinazzjoni].
5. Isem tal-persuna kwalifikata li tiċċertifika l-lott.
6. Firma tal-persuna kwalifikata li tiċċertifika l-lott.
7. Data tal-iffirmar.

ANNEX IX

ITTESTJAR TAR-RILAXX F'HIN REALI U R-RILAXX PARAMETRIKU

I. ITTESTJAR TAR-RILAXX F'HIN REALI

- I.1. Skont approċċ tal-ittestjar tar-rilaxx f'hin reali, kombinazzjoni ta' monitoraġġ u kontrolli waqt il-proċess tista' tissostitwixxi l-ittestjar tal-prodott finali fil-kuntest tar-rilaxx tal-lott. Dan l-approċċ jista' jiġi implimentat biss jekk ikun awtorizzat fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.
- I.2. Meta titfassal l-istrategġja tal-ittestjar tar-rilaxx f'hin reali, għandhom jiġu kkunsidrati l-kriterji minimi li ġejjin:
- il-kejl u l-kontroll proposti f'hin reali tal-attributi rilevanti tal-materjal fil-proċess u tal-parametri tal-proċess għandhom ikunu previżjonijiet preċiżi tal-attributi korrispondenti tal-prodott lest;
 - l-adegwatezza tal-kombinazzjoni tal-attributi materjali vvalutati rilevanti u l-kontrolli tal-proċess biex jissostitwixxu l-ittestjar tal-prodott finali għandha tintwera xjentifikament;
 - il-kejl ikkombinat tal-proċess (il-parametri tal-proċess u l-attributi tal-materjal) u kwalunkwe data oħra tat-test iġġenerata matul il-proċess tal-manifattura, għandhom jipprovdu bażi robusta għad-deċiżjoni tar-rilaxx tal-lott.
- I.3. Strategġja tal-ittestjar tar-rilaxx f'hin reali għandha tiġi integrata u kkontrollata bħala parti mis-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità farmaċewtika, b'mod partikolari fir-rigward:
- (a) il-persunal: l-implimentazzjoni tal-ittestjar tar-rilaxx f'hin reali tehtieg input minn tim transfunzjonali/multidixxiplinari b'esperjenza rilevanti dwar suġġetti, bħall-inġinerija, l-analitika, l-immudellar kimometriku jew l-istatistika;
 - (b) l-istrategġja ta' kontroll: meta jiġi implimentat l-ittestjar tar-rilaxx f'hin reali, huwa ta' importanza kbira li tiġi żgurata r-robustezza tal-kontrolli applikati matul il-proċess tal-manifattura u l-adegwatezza tagħhom biex tiġi żgurata l-kwalità tal-prodott u l-produzzjoni konsistenti. L-istrategġja ta' kontroll għandha tiġi adattata permezz taċ-ċiklu tal-hajja fid-dawl tal-għarfien miksub u f'konformità mal-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità;
 - (c) il-ġestjoni tal-bidliet: ir-rekwiżiti stabbiliti fl-Artikolu 26(3) huma partikolarment rilevanti meta jiġi implimentat l-ittestjar tar-rilaxx f'hin reali;
 - (d) il-politika ta' validazzjoni u kwalifika: il-kwalifika u l-validazzjoni tal-metodi analitiċi fil-linja ⁽¹⁾ u fuq il-linja ⁽²⁾ huma partikolarment rilevanti meta jiġi implimentat l-ittestjar tar-rilaxx f'hin reali, speċjalment meta jintużaw metodi analitiċi avvanzati. Għandha tingħata attenzjoni partikolari lill-post fejn is-sonda kampjunarja titqiegħed fit-tagħmir tal-manifattura;
 - (e) kwalunkwe devjazzjoni jew falliment tal-proċess għandu jiġi investigat bir-reqqa u għandu jingħata segwitu xieraq lil kwalunkwe xejra avversa li tindika bidla fl-istat ta' kontroll tal-proċess, tat-tagħmir jew tal-faċilitajiet;
 - (f) it-tagħlim kontinwu permezz tal-ġbir u l-analiżi tad-data matul iċ-ċiklu tal-hajja ta' prodott huwa importanti. Il-manifatturi għandhom jevalwaw id-data b'mod xjentifiku (inkluż ix-xejriet tad-data), biex jivvalutaw l-oportunitajiet biex itejbu l-kwalità u/jew il-konsistenza. Għall-implimentazzjoni tal-bidliet, japplika l-Artikolu 26(3).

⁽¹⁾ It-tagħmir tal-ittestjar jiġi integrat fil-linja tal-proċess, fejn l-analiżi tiġi implimentata skont il-kundizzjonijiet tal-proċess. Wara l-kejl, il-kampjun jimxi 'l quddiem kontinwament tul il-fluss. Dan kien il-metodu oriġinali għall-analiżi f'hin reali.

⁽²⁾ Il-kampjun jiġi estratt mil-linja tal-proċess b'mod statistikament rappreżentattiv u introdott fiż-żona tal-kejl. Il-kundizzjonijiet tal-kejl huma simili għal dawk tal-linja tal-proċess. Wara l-kejl, il-kampjun jista' jitbattal bħala skart jew jiddaħhal lura fil-linja tal-proċess.

- I.4. Meta l-ittestjar tar-rilaxx f'hin reali jkun gie approvat fl-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni, dan l-approċċ għandu jintuża b'mod regolari għar-rilaxx tal-lott u ma jistax jiġi sostitwit mill-ittestjar tal-prodott finali (sakemm ma jiġux emendati t-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni). F'każ li r-risultati mill-ittestjar tar-rilaxx f'hin reali ma jghaddux jew ikunu qed ixaqilbu lejn falliment, għandu jkun hemm investigazzjoni bir-reqqa. Ir-risultati tal-investigazzjoni għandhom jiġu kkunsidrati kif xieraq għal deċiżjoni dwar ir-rilaxx tal-lott (ir-rilaxx jista' jsehh biss jekk jiġi aċċertat li l-prodott jikkonforma mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u l-prassi tajba ta' manifattura). Ix-xejriet għandhom jingħataw segwitu xieraq.
- I.5. Attributi (eż., l-uniformità tal-kontenut) li huma kkontrollati indirettament minn ittestjar tar-rilaxx approvat f'hin reali għandhom jidhru fiċ-ċertifikat ta' analizi għal-lottijiet. Il-metodu approvat għall-ittestjar tal-prodott finali għandu jissema u r-risultati għandhom jintwerew bħala "F'konformità ladarba ttestjati" b'nota f'qiegħ il-paġna: "Ikkontrollat minn ittestjar tar-rilaxx approvat f'hin reali".
- II. RILAXX PARAMETRIKU
- II.1. Ir-rilaxx parametrik għal prodotti sterilizzati terminalment huwa r-rilaxx ta' lott ibbażat fuq rieżami tal-parametri kritiċi tal-kontroll tal-proċess minflok ma jiddependi fuq l-ittestjar tal-prodott finali għall-isterilità. Għandhom japplikaw ir-rekwiżiti stabbiliti fl-Anness I dwar l-isterilizzazzjoni tat-terminal.
- II.2. Test tal-prodott finali għall-isterilità huwa limitat fil-kapaċità tiegħu li jindivdwa l-kontaminazzjoni peress li juża biss numru żgħir ta' kampjuni meta mqabbel mad-daqs globali tal-lott, u anki minhabba li l-media tat-tkabbir jistgħu jstimulaw biss it-tkabbir ta' whud mill-mikroorganizmi, iżda mhux ta' kollha. Għalhekk, l-ittestjar tal-prodott finali għall-isterilità jipprovdi biss opportunità biex jiġu identifikati nuqqasijiet kbar fis-sistema tal-assigurazzjoni tal-isterilità (jiġifieri, falliment li jirriżulta fil-kontaminazzjoni ta' għadd kbir ta' unitajiet tal-prodott jew li jirriżulta f'kontaminazzjoni mill-mikroorganizmi speċifiċi li t-tkabbir tagħhom huwa appoġġat mill-media preskritta). B'kuntrast ma' dan, id-data derivata minn kontrolli waqt il-proċess (eż., il-monitoraġġ bijoloġiku jew ambjentali ta' qabel l-isterilizzazzjoni tal-prodott) u permezz tal-monitoraġġ tal-parametri ta' sterilizzazzjoni rilevanti, tista' tipprovdi informazzjoni aktar preċiża u rilevanti biex tappoġġa l-assigurazzjoni tal-isterilità tal-prodott.
- II.3. Ir-rilaxx parametrik jista' jiġi applikat biss għal prodotti sterilizzati fil-kontenitur finali tagħhom bl-użu ta' shana niedja, shana niexfa jew radjazzjoni jonizzanti (rilaxx dożimetrik), skont ir-rekwiżiti tal-Farmakopea Ewropea. Barra minn hekk, huwa meħtieġ li l-manifattur ikollu rekord tajjeb ta' konformità ma' prassi tajba ta' manifattura u programm robust ta' assurazzjoni tal-isterilità fis-sehh, sabiex juri kontroll tal-proċess konsistenti u fehim tal-proċess.
- II.4. Il-programm ta' assurazzjoni tal-isterilità għandu jiġi ddokumentat u jinkludi, mill-inqas, l-identifikazzjoni u l-monitoraġġ tal-parametri kritiċi tal-proċess, l-iżvilupp taċ-ċiklu tal-isterilizzatur u l-validazzjoni tagħhom, il-validazzjoni tal-integrità tal-kontenitur/tal-imballaġġ, il-kontroll bijoloġiku, il-programm ta' monitoraġġ ambjentali u l-aspetti rilevanti li jikkonċernaw il-persunal, il-bini, it-tagħmir u l-utilitajiet.
- II.5. Il-ġestjoni tar-riskju hija aspett essenzjali tar-rilaxx parametrik u għandha tiffoka fuq il-mitigazzjoni tal-fatturi li jżidu r-riskju ta' nuqqas ta' kisba u żamma tal-isterilità f'kull unità ta' kull lott. Jekk prodott jew proċess ġdid ikun qed jiġi kkunsidrat għar-rilaxx parametrik, għandha titwettagħ valutazzjoni tar-riskju matul l-iżvilupp tal-proċess, inkluż l-evalwazzjoni tad-data tal-produzzjoni minn prodotti eżistenti, jekk applikabbli. Jekk ikun qed jiġi kkunsidrat prodott jew proċess eżistenti, il-valutazzjoni tar-riskju għandha tinkludi evalwazzjoni tad-data storika.
- II.6. Il-persunal involut fil-proċess tar-rilaxx parametrik għandu jkollu esperjenza fl-oqsma li ġejjin: il-mikrobijoloġija, l-assigurazzjoni tal-isterilità, l-inġinerija, il-produzzjoni u l-isterilizzazzjoni. Il-kwalifiki, l-esperjenza u t-taħriġ tal-persunal involut fir-rilaxx parametrik għandhom jiġu ddokumentati.
- II.7. Kwalunkwe bidla proposta li jista' jkollha impatt fuq l-assigurazzjoni tal-isterilità għandha tiġi ttrattata f'konformità mal-Artikolu 26(3) minn persunal xieraq li huwa kkwalifikat u b'esperjenza fl-assigurazzjoni tal-isterilità.

- II.8. Ghandu jiġi żviluppat programm ta' monitoraġġ tal-livell mikrobiku qabel l-sterilizzazzjoni għall-prodott u l-materjal tal-imballaġġ primarju biex jappoġġa r-rilaxx parametrik. Il-monitoraġġ għandu jittwettaq għal kull lott u l-postijiet tal-kampjunar tal-unitajiet mimlija qabel l-sterilizzazzjoni għandhom ikunu bbażati fuq l-aġġar xenarju possibbli u jkunu rappreżentattivi tal-lott. Kwalunkwe organizzu misjub għandu jiġi identifikat biex jikkonferma li mhuwiex jifforma spori, li jista' jkun aktar reżistenti għall-proċess ta' sterilizzazzjoni.
- II.9. Kejl xieraq tal-parametri kritiċi tal-proċess matul l-sterilizzazzjoni huwa rekwiżit kritiku fi programm ta' rilaxx parametrik. L-istandards użati għall-apparati tal-kejl tal-proċess għandhom jiġu speċifikati u l-kalibrazzjoni għandha tkun traċċabbli għall-istandards nazzjonali jew internazzjonali.
- II.10. Il-parametri kritiċi tal-proċess għandhom jiġu stabbiliti, definiti u ssirilhom evalwazzjoni mill-ġdid perijodika. Il-meded operattivi għandhom jiġu żviluppati abbażi tal-proċess ta' sterilizzazzjoni, il-kapaċità tal-proċess, il-limiti tat-tolleranza tal-kalibrazzjoni u l-kritikalità tal-parametri.
- II.11. Il-monitoraġġ ta' rutina tal-sterilizzatur għandu juri li l-kundizzjonijiet ivalidati meħtieġa biex jinkiseb il-proċess speċifikat jinkisbu f'kull ċiklu. Il-proċessi kritiċi għandhom jiġu mmonitorjati speċifikament matul il-fażi ta' sterilizzazzjoni.
- II.12. Għandu jinżamm rekord ta' sterilizzazzjoni li għandu jinkludi l-parametri kritiċi kollha tal-proċess. Ir-rekords tal-sterilizzazzjoni għandhom jiġu ċekkjati għall-konformità mal-ispeċifikazzjonijiet minn tal-inqas żewġ sistemi indipendenti. Dawn is-sistemi jistgħu jikkonsistu f'żewġ persuni jew f'sistema kompjuterizzata vvalidata flimkien ma' persuna.
- II.13. Ladarba r-rilaxx parametrik jkun gie approvat bħala parti mill-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni, id-deċiżjonijiet għar-rilaxx jew għar-rifjut ta' lott għandhom ikunu bbażati fuq l-ispeċifikazzjonijiet approvati u r-rieżami tad-data kritika tal-kontroll tal-proċess. Il-verifiki ta' rutina tal-sterilizzatur, il-bidliet, id-devjazzjonijiet, l-attivitajiet ta' manutenzjoni mhux ippjanata u pplanata ta' rutina għandhom jiġu rreġistrati, ivalidati u approvati qabel ma l-prodotti jiġu rilaxxati fis-suq. In-nuqqas ta' konformità mal-ispeċifikazzjoni għar-rilaxx parametrik ma jistax jiġi rrevokat minn test tal-sterilità.
-