



REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) 2025/2091 AL COMISIEI

din 17 octombrie 2025

**de stabilire a bunelor practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare în conformitate
cu Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului**

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului din 11 decembrie 2018 privind produsele medicinale veterinare și de abrogare a Directivei 2001/82/CE ⁽¹⁾, în special articolul 93 alineatul (2),

întrucât:

- (1) În conformitate cu Regulamentul (UE) 2019/6, deținătorii unei autorizații de fabricație (denumiți în continuare „producătorii”) trebuie să respecte bunele practici de fabricație. Respectarea bunelor practici de fabricație este necesară pentru fabricarea de produse medicinale veterinare în Uniune, inclusiv pentru fabricarea de produse medicinale veterinare destinate exportului, precum și pentru importurile de produse medicinale veterinare în Uniune.
- (2) Comisia urmează să adopte bune practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare, aplicabile în Uniune. Este necesar ca bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare aplicabile în Uniune să continue să fie aliniate la standardele internaționale relevante.
- (3) Fabricarea anumitor tipuri de produse medicinale veterinare necesită o atenție specială. Este necesar să fie puse în aplicare cerințe suplimentare pentru fabricarea de produse medicinale veterinare sterile și pentru fabricarea aseptică. Un test de sterilitate a produsului finit este limitat în ceea ce privește capacitatea sa de a detecta contaminarea. În schimb, datele obținute din controalele proceselor și prin monitorizarea parametrilor de sterilizare relevanți pot furniza informații mai precise și mai relevante pentru a sprijini asigurarea sterilității produsului. În consecință, este necesar să nu fie posibilă demonstrarea sterilității doar pe baza testării finale.
- (4) În plus, este necesar să fie puse în aplicare cerințe suplimentare în ceea ce privește fabricarea produselor medicinale veterinare biologice și imunologice, inclusiv măsuri de protecție a lucrătorilor și a mediului, precum și cerințe specifice în materie de calitate și trasabilitate în ceea ce privește utilizarea materialelor de origine biologică. În cazurile în care există un proces continuu de la obținerea sau izolarea substanței active dintr-o sursă biologică până la fabricarea produsului finit (de exemplu, produse medicinale veterinare care constau în celule, vaccinuri cu vector viral sau fagi), este necesar ca cerințele privind bunele practici de fabricație pentru substanțele active să nu se aplice; în schimb, este necesar ca cerințele din prezentul regulament să se aplice întregului proces de fabricație. Cu toate acestea, este necesar ca prezentul regulament să nu se aplice fabricării de produse medicinale veterinare imunologice inactivate, care sunt fabricate din agenți patogeni și antigeni obținuți de la un animal sau de la animale într-o unitate epidemiologică și utilizate pentru tratamentul animalului respectiv sau al animalelor respective în aceeași unitate epidemiologică sau pentru tratamentul unui animal sau al animalelor într-o unitate cu care există o legătură epidemiologică confirmată.
- (5) Fabricarea produselor medicinale veterinare de origine vegetală, a produselor medicinale veterinare destinate a fi încorporate în hrana animală medicamentată, a produselor medicinale veterinare ectoparaziticide pentru aplicare externă, a lichidelor, cremelor și unguentelor, a gazelor medicinale și a produselor medicinale veterinare presurizate inhalabile ca aerosoli dozați necesită o atenție specială. Prin urmare, este necesar să se stabilească anumite ajustări ale cerințelor privind bunele practici de fabricație sau, după caz, cerințe suplimentare pentru produsele respective.

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

- (6) Fabricarea produselor medicinale veterinare homeopate care fac obiectul unei proceduri de înregistrare în temeiul articolului 86 alineatul (1) din Regulamentul (UE) 2019/6 trebuie să respecte bunele practici de fabricație. Este necesar ca cerințele prevăzute în prezentul regulament să se aplice adaptate la faptul că astfel de produse nu au autorizație de comercializare. În consecință, este necesar ca trimerile la termenii autorizației de comercializare să fie înțelese, pentru aceste produse, ca trimeri la termenii înregistrării.
- (7) În conformitate cu Regulamentul (UE) 2019/6, certificatele privind conformitatea cu bunele practici de fabricație se eliberează atunci când se demonstrează conformitatea cu cerințele stabilite în prezentul regulament. Pentru a nu restricționa dezvoltarea unor concepte sau tehnologii noi, este necesar ca producătorii să fie autorizați să pună în aplicare abordări alternative la cele prevăzute în prezentul regulament numai dacă pot demonstra că abordarea alternativă este capabilă să îndeplinească aceleași obiective și că se asigură calitatea, siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar, precum și conformitatea acestuia cu termenii autorizației de comercializare.
- (8) Este necesar ca bunele practici de fabricație să se aplice pe tot parcursul ciclului de viață al produsului medicinal veterinar, inclusiv transferului de tehnologie și până la oprirea producției.
- (9) Pentru ca un producător să poată respecta bunele practici de fabricație, este necesară cooperarea dintre producător și deținătorul autorizației de comercializare. În cazul în care producătorul și deținătorul autorizației de comercializare sunt entități juridice diferite, este necesar ca obligațiile reciproce ale producătorului și ale deținătorului autorizației de comercializare să fie specificate într-un acord tehnic convenit între ei.
- (10) Este necesar ca producătorii să asigure faptul că produsele sunt adecvate pentru utilizarea preconizată, că respectă cerințele autorizației de comercializare și că nu generează riscuri pentru animalele tratate sau pentru utilizator din cauza calității inadecvate. Pentru a atinge acest obiectiv, este necesar ca producătorii să pună în aplicare un sistem cuprinzător de calitate farmaceutică.
- (11) Prin evaluări ale calității produselor, este necesar ca producătorii să verifice coerența proceselor existente, caracterul adecvat al specificațiilor actuale, să detecteze tendințele și să identifice îmbunătățirile aduse produselor și proceselor. După caz, este necesar ca rezultatul acestor revizui să conducă la punerea în aplicare a unor măsuri corective sau preventive. De asemenea, este necesar să se efectueze autoinspecții periodice pentru a verifica eficacitatea sistemului de calitate farmaceutică.
- (12) Pentru a asigura calitatea produselor medicinale veterinare, este necesar ca producătorii să dispună de un număr adecvat de membri ai personalului, care să dispună de competențele adecvate și să aibă responsabilități clare. Este necesar ca personalul să beneficieze de formare inițială și continuă relevantă pentru sarcinile atribuite.
- (13) Pentru a asigura calitatea produselor medicinale veterinare, este necesar ca producătorii să dispună de sedii și de echipamente adecvate pentru fabricarea și controlul produselor medicinale veterinare, precum și de sedii adecvate pentru stocarea materialelor și a produselor. Este necesar ca aceste sedii și echipamente să fie întreținute în mod corespunzător. Este necesar ca validarea și calificarea sediilor și echipamentelor, inclusiv a utilităților și a sistemelor utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare să fie stabilite ca o cerință de bază a bunelor practici de fabricație.
- (14) Pentru a asigura calitatea produselor medicinale veterinare, este necesar ca producătorii să asigure faptul că în orice moment pe parcursul procesului de fabricație sunt menținute standarde de igienă adecvate.
- (15) Este necesar ca un sistem de documentare cuprinzător să fie stabilit ca o componentă esențială a sistemului de calitate farmaceutică. Este necesar ca sistemul de documentare să garanteze că există stabilite instrucțiuni și specificații adecvate, inclusiv controale și proceduri de monitorizare relevante, în vederea asigurării calității produselor medicinale veterinare și a conformității cu termenii autorizației de comercializare. În plus, este necesar ca sistemul de documentare să asigure faptul că toate activitățile care, direct sau indirect, pot afecta calitatea produselor medicinale veterinare sunt înregistrate în mod corespunzător și că integritatea datelor este menținută pe întreaga perioadă de păstrare relevantă.
- (16) Prin validarea procesului, este necesar ca producătorii să asigure faptul că aspectele critice ale procesului de fabricație sunt controlate în mod corespunzător și că se asigură o producție omogenă în conformitate cu cerințele de calitate stabilite în autorizația de comercializare.

- (17) Este necesar să fie stabilite cerințe privind manipularea materialelor și a produselor, calificarea furnizorilor, prevenirea contaminării încrucișate și operațiunile de ambalare.
- (18) Este necesar să fie puse în aplicare proceduri de control al calității pentru a se asigura că materialele nu sunt eliberate pentru utilizare și că produsele nu sunt eliberate pentru furnizare decât atunci când calitatea lor a fost verificată. Ca atare, este necesar ca controlul în materie de calitate să cuprindă prelevarea de probe, specificațiile și testarea, precum și măsurile organizatorice, documentația și procedurile de eliberare.
- (19) Prelevarea de probe corectă este esențială pentru a asigura calitatea produselor medicinale veterinare. Este necesar ca probele de referință și contraprobele să fie păstrate ca o evidență a lotului de produs finit sau a loturilor de materiale utilizate la fabricarea produsului medicinal veterinar și pentru evaluare în cazul investigațiilor privind calitatea.
- (20) Pentru a asigura calitatea produselor medicinale veterinare și conformitatea cu termenii autorizației de comercializare, este necesar ca producătorii să efectueze teste în scop de eliberare a loturilor și controale ale proceselor. În plus, este necesar să fie pus în aplicare un program continuu care vizează stabilitatea.
- (21) Este necesar ca testarea în timp real și testarea eliberării parametrice să fie acceptabile în anumite condiții.
- (22) Este necesar să fie stabilite detalii privind procesul de certificare de către persoana calificată și privind eliberarea loturilor. În cazul produselor medicinale veterinare fabricate în afara Uniunii, este necesar ca procesul de certificare să fie considerat ca fiind etapa finală a procesului de fabricație care precedă introducerea efectivă pe piață.
- (23) Pentru a se asigura că utilizarea sistemelor computerizate nu sporește riscurile pentru calitatea produselor medicinale veterinare, este necesar să fie stabilite anumite cerințe pentru utilizarea acestor sisteme.
- (24) Pentru a se asigura că externalizarea activităților legate de fabricarea și controlul produselor medicinale veterinare nu sporește riscurile pentru calitatea produsului, este necesar să fie stabilite anumite cerințe. În special, este necesar ca externalizarea să se efectueze în scris și să existe o delimitare clară a responsabilităților fiecărei părți.
- (25) Pentru a se asigura că problemele de calitate sunt identificate și rezolvate rapid, este necesar ca producătorii să instituie un sistem de înregistrare și investigare a defectelor de calitate suspectate și a reclamațiilor legate de calitate. În plus, este necesar să fie stabilite proceduri pentru gestionarea rechemărilor.
- (26) Este necesar să fie stabilite cerințe specifice pentru utilizarea radiațiilor ionizante la fabricarea produselor medicinale veterinare.
- (27) Deși cerințele privind bunele practici de fabricație prevăzute în prezentul regulament rămân aliniate la cerințele aplicabile în temeiul Directivei 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽²⁾, este necesar să se acorde timp autorităților competente și părților interesate pentru a se familiariza cu dispozițiile prezentului regulament. În consecință, este necesar ca aplicarea lui să fie prorogată.
- (28) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru produse medicinale veterinare,

⁽²⁾ Directiva 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase veterinare (JO L 311, 28.11.2001, p. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

CAPITOLUL I

DISPOZIȚII GENERALE

Articolul 1

Obiect și domeniu de aplicare

- (1) Prezentul regulament stabilește cerințele privind bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare.
- (2) Fabricarea produselor medicinale veterinare sterile și fabricarea aseptică trebuie să respecte cerințele suplimentare prevăzute în anexa I.
- (3) Fabricarea produselor medicinale veterinare biologice și imunologice trebuie să respecte cerințele suplimentare prevăzute în anexa II. Cu toate acestea, prezentul regulament nu se aplică produselor medicinale veterinare imunologice inactivate, care sunt fabricate din agenți patogeni și antigeni obținuți de la un animal sau de la animale într-o unitate epidemiologică și utilizate pentru tratamentul animalului respectiv sau al animalelor respective în aceeași unitate epidemiologică sau pentru tratamentul unui animal sau al animalelor într-o unitate cu care există o legătură epidemiologică confirmată.
- (4) Cerințele suplimentare și adaptările specifice ale cerințelor prevăzute în prezentul regulament sunt stabilite în anexa III pentru următoarele produse medicinale veterinare:
 - (a) produse medicinale veterinare de origine vegetală;
 - (b) produse medicinale veterinare destinate a fi încorporate în hrana animală medicamentată;
 - (c) produse medicinale veterinare ectoparaziticide pentru aplicare externă;
 - (d) lichide, creme și unguente;
 - (e) gaze medicinale;
 - (f) produse presurizate inhalabile ca aerosoli dozați.
- (5) Deși îndeplinirea cerințelor prevăzute în prezentul regulament demonstrează conformitatea cu bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare, se pot pune în aplicare abordări alternative la cerințele prevăzute în prezentul regulament în cazul în care se justifică în mod corespunzător faptul că abordarea alternativă este capabilă să îndeplinească aceleași obiective și că se asigură calitatea, siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar în cauză, precum și conformitatea cu termenii autorizației de comercializare.

Articolul 2

Definiții

În sensul prezentului regulament, se aplică următoarele definiții:

1. „sistem de calitate farmaceutică” înseamnă totalitatea măsurilor puse în aplicare în cadrul procesului de fabricație pentru a garanta că medicamentele au calitatea corespunzătoare utilizării lor preconizate;
2. „gestionarea riscurilor în materie de calitate” înseamnă un proces sistematic, aplicat atât proactiv, cât și retrospectiv, pentru evaluarea, controlul, comunicarea și revizuirea riscurilor la adresa calității produsului medicinal veterinar de-a lungul ciclului de viață al produsului;
3. „loc de fabricație” înseamnă un loc în care desfășoară oricare dintre activitățile pentru care este necesară o autorizație de fabricație în conformitate cu articolul 88 alineatul (1) din Regulamentul (UE) 2019/6;

4. „lot” înseamnă o cantitate definită de materiale sau de produse care sunt supuse aceluiași (acelorași) proces(e), astfel încât se poate aprecia că este omogen. Pentru controlul produsului finit, un lot dintr-un produs medicinal veterinar conține toate unitățile unei forme farmaceutice care s-au obținut din aceeași masă inițială de materiale și au suferit o singură serie de operații de fabricație sau o singură operație de sterilizare sau, în cazul unui proces de producție continuu, toate unitățile fabricate într-o anumită perioadă de timp. În cazul procesului continuu de fabricație, un lot corespunde unei fracțiuni definite a producției, caracterizată prin omogenitatea ei preconizată;
5. „produs în vrac” înseamnă orice produs pentru care s-au finalizat toate etapele de procesare până la ambalarea finală, dar fără a o include;
6. „produs intermediar” înseamnă un material parțial procesat care trebuie supus unor etape de fabricație suplimentare înainte de a deveni produs în vrac;
7. „produs finit” înseamnă un produs medicinal veterinar care a fost supus tuturor etapelor de producție, inclusiv ambalării în recipientul său final;
8. „ambalare” înseamnă toate operațiunile, inclusiv umplerea (cu excepția umplerii sterile) și etichetarea, la care trebuie să fie supus un produs în vrac pentru a deveni produs finit;
9. „material de ambalare” înseamnă orice material utilizat în procesul de ambalare a unui produs medicinal veterinar, cu excepția oricărui ambalaj exterior utilizat pentru transport sau expediție. Materialul de ambalare se poate referi la ambalajul direct sau la ambalajul exterior;
10. „controale ale proceselor” înseamnă verificările efectuate în timpul producției pentru a monitoriza și, dacă este necesar, pentru a ajusta procesele pentru a se asigura că produsul este conform cu specificațiile solicitate. Monitorizarea mediului și controlul echipamentelor fac parte din controalele proceselor;
11. „calificare” înseamnă procesul prin care se demonstrează că entitățile, sediile, echipamentele, utilitățile, sistemele sau materialele sunt adecvate pentru sarcina preconizată și pot produce rezultatele preconizate;
12. „validare” înseamnă procesul prin care se demonstrează că o metodă sau un proces este adecvat(ă) pentru utilizarea preconizată;
13. „probă de referință” înseamnă o probă dintr-un lot de materiale utilizate la fabricarea unui produs medicinal veterinar sau a unui produs finit, care este stocată pentru a fi analizată în caz de necesitate în perioada de valabilitate a lotului în cauză;
14. „contraprobă” înseamnă o probă dintr-o unitate ambalată complet dintr-un lot de produs finit, care este depozitată în scopul identificării;
15. „reprocesare” înseamnă tratarea integrală sau parțială a unui lot de produse de o calitate inacceptabilă dintr-o etapă definită a producției, astfel încât calitatea sa să fi considerată acceptabilă prin una sau mai multe operațiuni suplimentare;
16. „zonă” înseamnă un spațiu. Un set specific de încăperi dintr-o clădire asociată cu fabricarea unui sau mai multor produse care au o unitate comună de tratare a aerului este considerat ca fiind o singură zonă;
17. „zonă curată” înseamnă o zonă proiectată, întreținută și controlată pentru a preveni contaminarea microbiologică și cu particule;
18. „zonă izolată” înseamnă o zonă care este proiectată (inclusiv tratarea aerului și filtrarea), menținută și controlată astfel încât să se prevină contaminarea mediului extern cu agenți biologici sau de altă natură;
19. „zonă separată” înseamnă o zonă din cadrul unei unități de fabricație în care există locuri de stocare separate, o suită de producție separată cu sisteme HVAC (încălzire, ventilație și aer condiționat) separate, echipamente dedicate rezervate exclusiv pentru producția unui singur tip de produs cu un profil de risc specific și restricții privind circulația personalului și a echipamentelor;

20. „sas” înseamnă un spațiu închis cu uși interconectate, construit pentru a menține controlul presiunii aerului între încăperile adiacente (în general, cu standarde diferite de puritate a aerului). Scopul unui sas este de a împiedica contaminarea cu particule în suspensie și cu microorganisme dintr-o zonă mai puțin controlată. O trapă de trecere are același înțeles precum „sasul”, dar este, de regulă, de dimensiuni mai mici;
21. „sistem închis” înseamnă un sistem proiectat și exploatat astfel încât să se evite expunerea produsului sau a materialului la mediul ambiant. Materialele pot fi introduse într-un sistem închis, dar adăugarea trebuie efectuată astfel încât să se evite expunerea produsului la mediul ambiant (de exemplu, prin intermediul unor conectori sterili sau al unor sisteme de fuziune). Poate fi necesar să se deschidă un sistem închis (de exemplu, pentru a instala un filtru sau pentru a realiza o conexiune), dar el este readus în starea închisă printr-o etapă de igienizare sau sterilizare înainte de utilizarea procesului;
22. „contaminare încrucișată” înseamnă contaminarea unui material sau a unui produs cu un alt material sau produs;
23. „izolator” înseamnă o incintă care poate fi supusă unei biodecontaminări interioare reproductibile, având o zonă de lucru internă care îndeplinește condițiile de clasă A și care asigură izolarea continuă și necompromisă a interiorului ei de mediul exterior (de exemplu, aerul din camera curată și personalul din apropiere). Există două tipuri majore de izolatoare:
- (a) sisteme izolatoare închise, care exclud contaminarea din exterior a interiorului izolatorului prin efectuarea transferului de materiale prin conectare aseptică la echipamente auxiliare, mai degrabă decât prin utilizarea deschiderilor către mediul înconjurător. Sistemele închise rămân sigilate pe toată durata operațiunilor;
 - (b) sisteme izolatoare deschise, care sunt concepute pentru a permite intrarea sau ieșirea continuă sau semicontinuă a materialelor în timpul operațiunilor printr-una sau mai multe deschideri. Deschiderile sunt proiectate (de exemplu, utilizând suprapresiune continuă) pentru a exclude intrarea contaminantului exterior în izolator;
24. „fabricare în campanie” înseamnă fabricarea unei serii de loturi din același produs succesiv într-o anumită perioadă de timp, urmată de respectarea strictă a măsurilor de control prestabilite înainte de trecerea la un alt produs. Utilizarea acelorași echipamente pentru produse distincte este posibilă în cazul fabricării în campanie, cu condiția aplicării măsurilor de control corespunzătoare;
25. „procesare/fabricare aseptică” înseamnă activitățile de procesare sau de fabricare efectuate în condiții care previn contaminarea;
26. „carantină” înseamnă izolarea, fizică sau prin alte mijloace eficace, a materialelor, a produselor intermediare, precum și a produselor finite sau în vrac în așteptarea unei decizii privind eliberarea sau refuzarea lor;
27. „reconciliere” înseamnă o comparație, ținând seama în mod corespunzător de variația normală, între cantitatea teoretică de produse sau de materiale produsă sau utilizată și cea efectivă;
28. „eșantionarea extremelor” înseamnă o abordare prin care se testează sau se validează numai extremele anumitor factori prestabiliți. Proiectarea presupune că validarea oricăror niveluri intermediare este acoperită de testarea sau de validarea extremelor;
29. „matrice” înseamnă o abordare în care un subset din numărul total de probe posibile pentru toate combinațiile de factori este testat la un moment specificat, iar un alt subset de probe este testat pentru toate combinațiile de factori la un moment ulterior. Rezultatele fiecărui subset de probe se consideră a fi reprezentative pentru toate probele la un moment dat;
30. „semnat” înseamnă înregistrarea persoanei care a efectuat o anumită acțiune sau revizuire. Această înregistrare poate fi sub formă de inițiale, semnătură olografă completă, ștampilă personală sau semnătură electronică avansată astfel cum este definită la articolul 3 punctul 11 din Regulamentul (UE) nr. 910/2014 al Parlamentului European și al Consiliului⁽³⁾.

⁽³⁾ Regulamentul (UE) nr. 910/2014 al Parlamentului European și al Consiliului din 23 iulie 2014 privind identificarea electronică și serviciile de încredere pentru tranzacțiile electronice pe piața internă și de abrogare a Directivei 1999/93/CE (JO L 257, 28.8.2014, p. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

*Articolul 3***Rolul deținătorului autorizației de comercializare în ceea ce privește bunele practici de fabricație**

- (1) Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să asigure faptul că specificațiile și instrucțiunile transmise producătorului sunt conforme cu termenii autorizației de comercializare. Modificările aduse specificațiilor sau instrucțiunilor necesare pentru a se conforma unei variații a termenilor autorizației de comercializare se notifică imediat producătorului.
- (2) Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să comunice rapid producătorului orice informație relevantă pentru procesul de fabricație, precum și orice informație relevantă care ar putea avea un impact asupra calității, siguranței și eficacității produsului medicinal veterinar. La rândul său, producătorul trebuie să informeze deținătorul autorizației de comercializare cu privire la orice informație care este colectată în contextul activităților de fabricație și care este relevantă pentru calitatea, siguranța sau eficacitatea produsului medicinal veterinar.
- (3) În cazul în care deținătorul autorizației de comercializare este o entitate diferită de producător, el trebuie să verifice rezultatele evaluării calității produselor menționate la articolul 6 și să stabilească dacă este necesar să fie puse în aplicare măsuri adecvate.
- (4) Obligațiile deținătorului autorizației de comercializare și ale producătorului, precum și obligațiile reciproce se definesc în scris.

CAPITOLUL II

SISTEMUL DE CALITATE FARMACEUTICĂ*Articolul 4***Punerea în aplicare a unui sistem de calitate farmaceutică**

- (1) Producătorii trebuie să dispună de un sistem cuprinzător de calitate farmaceutică conceput pentru a asigura calitatea produselor medicinale veterinare.
- (2) Respectarea bunelor practici de fabricație și a termenilor autorizației de comercializare trebuie să reprezinte o parte esențială a sistemului de calitate farmaceutică.

*Articolul 5***Cerințele sistemului de calitate farmaceutică**

- (1) Proiectarea sistemului de calitate farmaceutică se bazează pe următoarele principii de gestionare a riscurilor:
 - (a) evaluarea riscurilor pentru calitate se bazează pe cunoștințe științifice, pe experiența dobândită în cadrul proceselor și, în cele din urmă, pe legăturile cu protecția utilizatorului și siguranța animalelor tratate;
 - (b) nivelul de efort, formalitatea și documentarea procesului de gestionare a riscurilor în materie de calitate trebuie să fie proporționale cu nivelul de risc.
- (2) Deși unele aspecte pot fi la nivelul întregii întreprinderi, sistemul de calitate farmaceutică trebuie dezvoltat și pus în aplicare la nivel de unitate.
- (3) Dimensiunea întreprinderii și complexitatea activităților relevante trebuie luate în considerare la conceperea unui sistem de calitate farmaceutică sau la modificarea unui sistem existent. Conducerea superioară trebuie să aibă responsabilitatea finală de a asigura eficacitatea sistemului de calitate farmaceutică și, în acest scop, să asigure faptul că sunt alocate resurse adecvate.
- (4) Sistemul de calitate farmaceutică trebuie să fie documentat în mod corespunzător, iar eficacitatea lui să fie monitorizată.

- (5) Sistemul de calitate farmaceutică trebuie să asigure următoarele:
- (a) există un număr adecvat de membri ai personalului cu calificări necesare și formare adecvată și există o alocare clară a responsabilităților, inclusiv a responsabilităților de conducere;
 - (b) sediile și echipamentele sunt adecvate pentru utilizarea preconizată și sunt întreținute în mod corespunzător;
 - (c) există un sistem de documentare adecvat care asigură faptul că sunt stabilite specificații corespunzătoare pentru materialele utilizate la fabricarea produsului medicinal veterinar, a produsului intermediar, a produsului în vrac și a produsului finit, că procedurile de producție și de control al calității sunt clar definite și că se păstrează evidențe corespunzătoare;
 - (d) există instituite mecanisme pentru selectarea și monitorizarea furnizorilor;
 - (e) procesul de fabricație este revizuit în mod sistematic pentru a asigura faptul că este capabil să livreze în mod consecvent un produs la calitatea solicitată, în conformitate cu specificațiile relevante și cu termenii autorizației de comercializare;
 - (f) se efectuează controale corespunzătoare privind produsele intermediare, precum și alte controale și validări ale proceselor;
 - (g) produsele medicinale veterinare nu sunt vândute sau furnizate înainte ca o persoană calificată să fi certificat faptul că fiecare lot de producție a fost produs și controlat în conformitate cu cerințele autorizației de comercializare și în conformitate cu bunele practici de fabricație;
 - (h) rezultatele monitorizării produselor și a proceselor sunt luate în considerare în contextul eliberării loturilor și al investigării abaterilor;
 - (i) se identifică, cât mai curând posibil, defecte de calitate, abateri și alte probleme sau evenimente neobișnuite care pot avea un impact asupra calității produsului medicinal veterinar, se investighează cauzele și se iau măsuri corective și/sau preventive adecvate. Eficacitatea acestor măsuri se monitorizează și se evaluează;
 - (j) există instituite mecanisme pentru evaluarea prospectivă a modificărilor planificate și aprobarea acestora înainte de punerea lor în aplicare, ținând seama de cerințele în materie de reglementare aplicabile, precum și pentru evaluarea modificărilor puse în aplicare (controlul modificărilor);
 - (k) există puse în aplicare procese pentru a asigura gestionarea adecvată a activităților externalizate;
 - (l) cunoștințele legate de produs și de fabricarea acestuia sunt gestionate în mod corespunzător pe parcursul întregului ciclu de viață al produsului medicinal veterinar și, în special, în contextul transferului de activități și al punerii în aplicare a modificărilor procesului de fabricație sau ale procedurilor de control;
 - (m) există un proces de autoinspecție și/sau audit al calității care evaluează periodic eficacitatea sistemului de calitate farmaceutică.

Articolul 6

Evaluări ale calității produselor

- (1) Evaluările calității produselor se efectuează și se documentează anual pentru fiecare produs medicinal veterinar, ținând seama de evaluările anterioare, și trebuie să includă cel puțin o evaluare a următoarelor elemente:
- (a) materialele utilizate în procesul de fabricație, în special cele din surse noi;
 - (b) trasabilitatea lanțului de aprovizionare al substanțelor active;
 - (c) controalele critice ale proceselor și rezultatele produselor finite;
 - (d) toate loturile care nu au respectat specificația (specificațiile) stabilită (stabilite) și investigarea lor;
 - (e) abaterile sau neconformitățile semnificative, investigarea acestora și eficacitatea acțiunilor corective și preventive întreprinse în urma lor;
 - (f) modificările aduse procesului de fabricație sau metodelor analitice;
 - (g) modificări ale termenilor autorizației de comercializare care afectează calitatea, modificări care au fost prezentate, aprobate sau refuzate, precum și o revizuire a obligațiilor ulterioare comercializării care afectează calitatea, inclusiv a celor relevante pentru produsele medicinale veterinare destinate exclusiv exportului;

- (h) rezultatele programului de monitorizare a stabilității și orice tendințe negative;
 - (i) returnările, reclamațiile și rechemările legate de calitate, precum și investigațiile efectuate la momentul respectiv;
 - (j) caracterul adecvat al oricăror alte acțiuni corective anterioare privind produsele, procesele sau echipamentele;
 - (k) statutul calificării echipamentelor și utilităților relevante, cum ar fi HVAC, apa sau gazele comprimate;
 - (l) orice acorduri contractuale privind activitățile externalizate pentru a se asigura că ele sunt actualizate.
- (2) Se stabilesc proceduri pentru efectuarea și examinarea evaluărilor calității produselor, iar eficacitatea lor se verifică în cadrul autoinspecțiilor menționate la articolul 7. Evaluările calității produselor pot fi grupate în funcție de tipul de produs (de exemplu, forme farmaceutice solide, forme farmaceutice lichide, produse sterile), în cazul în care există justificare științifică.
- (3) Rezultatele evaluării calității produselor trebuie să fie evaluate și se examinează dacă sunt necesare acțiuni corective și/sau preventive sau revalidări. După caz, se iau în considerare posibilitățile de îmbunătățire a calității.

Articolul 7

Autoinspecția

- (1) Se efectuează autoinspecții pentru a monitoriza punerea în aplicare a dispozițiilor privind personalul, sediile, echipamentele, documentația, producția, controlul calității, eliberarea loturilor și mecanismele de tratare a reclamațiilor legate de calitate și a rechemărilor cu scopul de a verifica dacă sunt adecvate, pentru a asigura faptul că produsele medicinale veterinare îndeplinesc standardele de calitate necesare și respectă termenii autorizației de comercializare și bunele practici de fabricație.
- (2) Autoinspecțiile se efectuează la intervale predefinite de către persoane care nu sunt implicate în activitățile auditate.
- (3) Autoinspecțiile se înregistrează. Rapoartele trebuie să includă observațiile formulate și, după caz, propunerile de măsuri corective. În plus, acțiunile întreprinse ulterior se înregistrează.

Articolul 8

Revizuirea efectuată de conducere

Se efectuează o revizuire periodică a funcționării sistemului de calitate farmaceutică cu implicarea conducerii superioare, pentru a identifica posibilitățile de îmbunătățire a produselor medicinale veterinare, a procesului de fabricație și a sistemului în sine.

CAPITOLUL III

PERSONAL

Articolul 9

Cerințe generale pentru personal

- (1) La fiecare loc de fabricație trebuie să existe suficient personal cu calificările și experiența practică necesare în ceea ce privește operațiunile preconizate. Responsabilitățile individuale ale personalului trebuie să fie stabilite în mod clar.
- (2) Conducerea superioară trebuie să numească membrii personalului esențial, inclusiv persoanele calificate menționate la articolul 97 din Regulamentul (UE) 2019/6, șeful unității de producție, șeful unității de control al calității și, după caz, șeful unității de asigurare a calității sau șeful unității responsabile de calitate. Lor li se pun la dispoziție resurse suficiente pentru a-și îndeplini sarcinile.

(3) Atribuțiile personalului esențial trebuie să fie clar definite în fișele postului. Relațiile pe linie ierarhică se stabilesc în organigramă. Trebuie să nu existe lacune sau suprapuneri nejustificate. Șeful producției trebuie să își asume responsabilitatea pentru activitățile prevăzute în capitolul VI, precum și pentru formarea personalului și calificarea și întreținerea echipamentelor și a sediilor utilizate pentru producție. Șeful controlului calității trebuie să fie responsabil de operațiunile de control al calității prevăzute în capitolul VII și de formarea personalului.

(4) Șeful producției și șeful controlului calității trebuie să fie independenți unul de celălalt. În cazul organizațiilor mari, poate fi necesară delegarea unora dintre sarcinile lor. Cu toate acestea, o astfel de delegare de sarcini trebuie să nu implice o delegare de responsabilitate. În plus, în funcție de dimensiunea și structura organizatorică a întreprinderii, poate fi numit un șef separat al asigurării calității sau un șef separat al unității responsabile de calitate. În acest caz, responsabilitățile șefului producției și ale șefului controlului calității pot fi partajate cu șeful unității de asigurare a calității sau cu șeful unității responsabile de calitate.

(5) Consultanții trebuie să aibă pregătire, formare și experiență adecvate pentru a oferi consiliere cu privire la subiectul pentru care sunt angajați. Se păstrează o evidență a calificărilor și a tipului de servicii furnizate de consultanți.

Articolul 10

Formare

(1) Întregul personal trebuie să beneficieze de formare inițială și continuă relevantă pentru sarcinile atribuite. Trebuie să se asigure formare privind sistemul de calitate farmaceutică și bunele practici de fabricație pentru personalul ale cărui sarcini îl conduc în zonele de producție și de stocare sau în laboratoarele de control, precum și pentru alți membri ai personalului ale căror activități pot avea un impact asupra calității produsului. Personalul care lucrează în zone în care contaminarea reprezintă un pericol, cum ar fi zonele curate sau zonele în care sunt manipulate materiale foarte active, toxice, infecțioase sau sensibilizante, trebuie să beneficieze de formare specifică. Formarea trebuie să includă și programele de igienă menționate la articolul 11.

(2) Eficacitatea practică a formării se evaluează periodic. Se păstrează evidențe ale cursurilor de formare.

Articolul 11

Igienă

(1) Se instituie programe de igienă detaliate, adaptate la diferitele nevoi din cadrul locului de fabricație. Aceste programe trebuie să includă proceduri privind sănătatea, practicile de igienă și îmbrăcămintea personalului. Se acordă o atenție deosebită măsurilor de igienă necesare pentru fabricarea preparatelor sterile și biologice. Fiecare persoană care intră în zonele de producție și de control trebuie să respecte cu strictețe procedurile de igienă.

(2) Personalul trebuie să beneficieze de examen medical la recrutare și de monitorizare ulterioară a stării de sănătate proporțională cu riscurile care decurg din caracteristicile specifice ale produsului fabricat și din sarcinile personalului. Personalul trebuie să fie încurajat să declare producătorului afecțiunile medicale care pot fi relevante pentru calitatea produselor.

(3) Pe cât posibil, trebuie ca nicio persoană afectată de o boală infecțioasă sau care are leziuni deschise pe suprafața expusă a corpului să nu fie implicată în fabricarea de produse medicinale veterinare.

(4) Fiecare persoană care intră în zonele de fabricație trebuie să poarte îmbrăcămintă de protecție adecvată operațiunilor care urmează să fie efectuate, care se schimbă atunci când este cazul. Îmbrăcămintea și calitatea acesteia trebuie să fie adecvate pentru proces și pentru clasa zonei de lucru. Ea se poartă astfel încât să se protejeze operatorul și produsul împotriva riscului de contaminare.

(5) Se evită contactul direct între mâinile operatorului și produsul expus, precum și cu orice parte a echipamentului care intră în contact cu produsul.

(6) Sunt interzise consumul de alimente, consumul de băuturi, mestecarea, fumatul sau stocarea alimentelor, a băuturilor, a materialelor pentru fumat sau a medicamentelor personale în zonele de producție și de stocare. Se interzice, în plus, orice practică neigienică în zona de fabricație sau în orice altă zonă în care produsul ar putea fi afectat negativ.

(7) În general, trebuie ca vizitatorii sau personalul neinstruit să nu intre în zonele de producție sau de control al calității. Dacă este inevitabil, vizitatorilor sau personalului neinstruit li se furnizează în prealabil informații, în special cu privire la igiena personală și la îmbrăcăminte de protecție impusă, și trebuie să fie supravegheați îndeaproape.

CAPITOLUL IV

SEDII ȘI ECHIPAMENTE

Articolul 12

Cerințe generale pentru sedii

(1) Sediile utilizate pentru fabricarea sau importul de produse medicinale veterinare trebuie să fie adecvate pentru operațiunile preconizate. În special, sediile trebuie să fie proiectate sau adaptate, echipate, exploatate, curățate și întreținute astfel încât să se reducă la minimum posibilitatea contaminării cu agenți externi, a contaminării încrucișate, a riscului de erori și a oricăror efecte adverse asupra calității produselor.

(2) Sediile trebuie să fie proiectate și echipate astfel încât să asigure protecție maximă împotriva pătrunderii insectelor sau a altor animale. Se pun în aplicare măsuri de prevenire a intrării persoanelor neautorizate.

(3) Zonele de producție, de stocare și de control al calității nu se utilizează drept cale de acces de către personalul care nu lucrează în zonele respective.

Articolul 13

Zone de producție

(1) Contaminarea încrucișată se previne prin proiectarea și exploatarea corespunzătoare a sediiilor. Măsurile de prevenire a contaminării încrucișate trebuie să fie proporționale cu riscurile. Pentru evaluarea și controlul riscurilor se utilizează principiile de gestionare a riscurilor în materie de calitate.

(2) În funcție de nivelul de risc și pe baza rezultatului unei evaluări a gestionării riscurilor în materie de calitate, poate fi necesar să se alocă sedii și echipamente pentru operațiunile de fabricație sau de ambalare aferente unui anumit produs sau unei anumite clase de produse. Atunci când un risc nu poate fi controlat în mod adecvat prin măsuri operaționale sau tehnice trebuie puse la dispoziție sedii dedicate.

(3) Amenajarea sediiilor trebuie să permită ca producția să se desfășoare în zone conectate în ordine logică corespunzătoare succesiunii operațiunilor și nivelului de curățenie necesar.

(4) Dispunerea spațiului de lucru și a spațiului de stocare în cursul proceselor trebuie să fie adecvată pentru a reduce la minimum riscul de confuzie între diferite produse sau componentele acestora, pentru a evita contaminarea încrucișată și pentru a reduce la minimum riscul de omisiune sau de aplicare eronată a oricăreia dintre etapele de fabricație sau de control.

(5) În cazul în care materialele utilizate la fabricarea unui produs medicinal veterinar, a unui produs intermediar sau a unui produs în vrac sunt expuse la mediu, suprafețele interioare ale zonei (pereți, podele și tavane) trebuie să fie netede, fără fisuri și îmbinări deschise, să nu elimine particule și să permită curățarea ușoară și eficace și, dacă este necesar, dezinfectarea.

- (6) Conductele, aparatele de iluminat, punctele de ventilație și alte servicii se proiectează și se amplasează astfel încât să se evite crearea de adâncituri greu de curățat. În măsura în care este posibil, în scopul întreținerii, ele trebuie să fie accesibile din afara zonelor de fabricație.
- (7) Drenajele trebuie să fie de dimensiuni adecvate și să aibă colectoare cu sifoane. Canalele deschise se evită pe cât posibil, dar, în cazul în care sunt necesare, ele trebuie să fie puțin adânci pentru a facilita curățarea și dezinfectarea.
- (8) Zonele de producție trebuie să fie ventilate în mod eficace, cu instalații de control al aerului (inclusiv temperatura și, dacă este necesar, umiditatea și filtrarea) adecvate produselor manipulate, operațiunilor efectuate în interiorul acestora și mediului exterior.
- (9) În cazurile în care se generează praf, cum ar fi în timpul prelevării de probe, al cântăririi, al amestecării și al procesării sau în timpul ambalării produselor uscate, se pun în aplicare măsuri specifice pentru a se evita contaminarea încrucișată și pentru a facilita curățarea.

Articolul 14

Zone de control al calității

- (1) Zonele de control al calității trebuie, în general, separate de zonele de producție. Laboratoarele pentru controlul produselor biologice, microbiologice și al radioizotopilor trebuie, de asemenea, să fie separate unele de altele. Cu toate acestea, controalele proceselor pot fi efectuate în zona de producție, cu condiția ca ele să nu determine niciun risc pentru produse.
- (2) Zonele de control al calității trebuie să fie concepute astfel încât să corespundă operațiunilor care urmează să fie efectuate în zonele respective. Se acordă suficient spațiu pentru a evita amestecarea și contaminarea încrucișată în timpul testării. Trebuie să fie disponibil un spațiu de stocare adecvat pentru probe și înregistrări. De asemenea, pot fi necesare încăperi separate pentru a proteja instrumentele sensibile împotriva vibrațiilor, a interferențelor electrice, a umidității sau a oricăror alte condiții care pot avea un impact negativ asupra performanței lor.
- (3) În zonele de control al calității în care se manipulează substanțe periculoase, cum ar fi probele biologice, se iau măsuri de precauție speciale.

Articolul 15

Zone de stocare

- (1) Zonele de stocare trebuie să dispună de o capacitate suficientă pentru a permite stocarea ordonată a diferitelor categorii de materiale și produse, inclusiv a produselor aflate în carantină, precum și a produselor eliberate, respinse, returnate sau rechemate.
- (2) Platformele de recepție și de expediție trebuie să protejeze materialele și produsele împotriva intemperiilor. Zonele de recepție trebuie să fie proiectate și echipate astfel încât să permită curățarea recipientelor cu materiale afluate, dacă este necesar, înainte de stocare.
- (3) Materialele sau produsele care prezintă un risc specific se stocază în zone sigure și securizate.
- (4) În cazul în care statutul de carantină este asigurat prin stocarea în zone separate, zonele respective trebuie să fie marcate în mod clar, iar accesul la acestea trebuie să fie limitat la personalul autorizat. Orice sistem care înlocuiește o carantină fizică trebuie să asigure un nivel de securitate echivalent.
- (5) Se prevăd zone separate pentru stocarea materialelor sau produselor respinse, rechemate sau returnate. În cazul în care în zona de stocare are loc prelevarea de probe, aceasta se efectuează astfel încât să se prevină contaminarea sau contaminarea încrucișată.

Articolul 16

Zone auxiliare

- (1) Sediile de odihnă și cele pentru servirea alimentelor și a băuturilor răcoritoare trebuie să fie separate de zonele de producție, de stocare și de control al calității. Toaletele trebuie să nu comunice direct cu zonele de producție, de stocare sau de control al calității.

(2) Atelierele de întreținere trebuie să fie separate – în măsura posibilului – de zonele de producție. Ori de câte ori piesele și instrumentele sunt depozitate în zona de producție, acestea trebuie păstrate în încăperi sau dulapuri rezervate acestei utilizări.

(3) Animalele trebuie să fie ținute în zone separate, cu intrare separată și instalații separate de tratare a aerului.

Articolul 17

Controlul temperaturii și controale de mediu

(1) Condițiile de iluminare, temperatură, umiditate și ventilație trebuie să fie adecvate, astfel încât să nu afecteze în mod negativ, direct sau indirect, produsele medicinale veterinare în timpul fabricării și al stocării lor sau funcționarea corectă a echipamentelor. În cazul în care sunt necesare condiții speciale (de exemplu, temperatură, umiditate), ele se precizează și se monitorizează.

(2) La locul de fabricație se aplică măsuri adecvate de monitorizare a principalilor parametri de mediu.

Articolul 18

Echipamente

(1) Echipamentele utilizate în operațiunile de producție sau de control sunt adecvate scopului preconizat și nu prezintă niciun pericol pentru produs. Părțile echipamentelor de producție care intră în contact cu produsul trebuie să nu aibă proprietăți reactive, aditive, adsorbante sau absorbante nedorite care ar putea afecta calitatea produsului.

(2) Echipamentele care sunt critice pentru calitatea produselor trebuie să facă obiectul unei calificări corespunzătoare.

(3) Cântarele și echipamentele de măsurare trebuie să aibă o gamă și o precizie corespunzătoare pentru a asigura precizia operațiunilor de cântărire.

(4) Echipamentele trebuie să fie exploatate și întreținute astfel încât să se reducă la minimum riscul de eroare și să se evite contaminarea, contaminarea încrucișată și, în general, orice efect negativ asupra calității produsului.

(5) Echipamentele trebuie să fie calibrate, inspectate sau verificate, după caz, la intervale definite pentru a se asigura o performanță adecvată. În cazul sistemelor computerizate, verificările trebuie să includă o evaluare a capacității sistemului de a asigura integritatea datelor. Se păstrează evidențe corespunzătoare ale acestor verificări. Cerințele suplimentare relevante pentru utilizarea sistemelor computerizate sunt prevăzute în anexa IV.

(6) Echipamentele se curăță în mod corespunzător pentru a se evita riscul de contaminare a produselor. Procedurile de curățare sau de decontaminare se detaliază în scris, asigurându-se faptul că echipamentele de curățare nu devin o sursă de contaminare. Echipamentele se stochează numai în stare curată și uscată.

(7) Amplasarea și instalarea echipamentelor trebuie să fie adecvate pentru a reduce la minimum riscurile de erori sau de contaminare. În general, echipamentele, inclusiv echipamentele de laborator, nu se transferă între zone cu risc mare. În cazul în care echipamentele sunt transferate între zone cu risc mare, se aplică măsuri adecvate pentru a evita riscul de contaminare încrucișată. Dacă este cazul, se reexaminează, în plus, statutul de calificare al echipamentelor transferate.

(8) Conductele fixe se etichetează în mod clar pentru a indica conținutul și, după caz, direcția de curgere.

(9) Apa de uz farmaceutic și, după caz, alte conducte de apă se igienizează în conformitate cu proceduri scrise care detaliază limitele de acțiune pentru contaminarea microbiologică și măsurile care trebuie luate.

(10) Echipamentele defecte se îndepărtează din zonele de producție și de control al calității sau, în cazul în care îndepărtarea lor nu este posibilă, se etichetează în mod clar ca fiind defecte.

*Articolul 19***Calificarea sediilor și a echipamentelor**

- (1) Sediile și echipamentele utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare, inclusiv utilitățile și sistemele, trebuie să fie calificate în mod corespunzător pentru a se asigura că sunt adecvate pentru operațiunile preconizate. Calificarea se realizează în conformitate cu cerințele stabilite în anexa V.
- (2) Deciziile privind sfera de cuprindere și amploarea calificării se bazează pe o evaluare a riscurilor, care se documentează.
- (3) Înainte de a începe fabricarea unui nou tip de produs medicinal veterinar în sedii care au fost deja calificate, producătorul trebuie să evalueze dacă este necesară recalificarea, având în vedere riscurile și caracteristicile specifice ale noului proces de fabricație sau ale noului produs.
- (4) Sediile și echipamentele se reevaluează la intervale corespunzătoare pentru a se confirma că rămân adecvate pentru operațiunile preconizate.

CAPITOLUL V

DOCUMENTAȚIE*Articolul 20***Sistem de documentare**

- (1) Se instituie și se menține un sistem de documentare adecvat pentru atingerea obiectivelor sistemului de calitate farmaceutică.
- (2) Sistemul de documentare trebuie să acopere în mod cuprinzător instrucțiunile și specificațiile, precum și alte documente relevante pentru sistemul de calitate farmaceutică și să asigure păstrarea evidențelor activităților care pot afecta direct sau indirect calitatea produselor medicinale veterinare.
- (3) Conținutul documentelor trebuie să fie lipsit de ambiguitate și menținut la zi.
- (4) Documentația poate fi păstrată sub diverse forme, iar cerințele prevăzute în prezentul capitol sunt aplicabile indiferent de formă. În cazul în care se utilizează suporturi electronice, fotografice, înregistrări video sau alte sisteme de prelucrare a datelor, sistemele relevante se validează mai întâi pentru a se asigura că aceste sisteme sunt adecvate pentru a stoca datele în mod corespunzător în perioada necesară de stocare.

*Articolul 21***Specificații și instrucțiuni**

- (1) Specificațiile și instrucțiunile se stabilesc în mod ordonat și se redactează în mod clar.
- (2) Specificațiile pentru materialele utilizate în fabricarea de produse medicinale veterinare și pentru produsul finit, precum și instrucțiunile de fabricație trebuie să fie adecvate pentru a asigura conformitatea cu termenii autorizației de comercializare și cu nivelul de calitate necesar. În special, se documentează în mod corespunzător următoarele:
 - (a) specificații pentru substanțele active și alte substanțe utilizate la fabricarea produsului medicinal veterinar și pentru materialele de ambalare directă, inclusiv următoarele:
 - o descriere a substanțelor active sau a altor substanțe utilizate, inclusiv orice informații relevante necesare pentru evitarea riscului de eroare (de exemplu, utilizarea codurilor interne) și identificarea furnizorului (furnizorilor) autorizat (autorizați). Dacă este cazul, se face trimitere la o monografie care figurează într-o farmacopee;

- cerințele calitative și cantitative, precum și criteriile de acceptare, după caz;
 - instrucțiuni privind prelevarea de probe și testarea, după caz;
 - condițiile de stocare și, după caz, orice măsuri speciale de precauție privind manipularea;
 - perioada maximă de stocare;
- (b) specificațiile pentru produsele intermediare și produsele în vrac, inclusiv criteriile de eliberare și perioada maximă de stocare, se stabilesc pentru etapele critice și atunci când produsele respective sunt achiziționate sau expediate;
- (c) specificații pentru produsele finite, în special:
- denumirea sau identificarea produsului și, după caz, codul de referință;
 - o descriere a formei farmaceutice și a ambalajului;
 - instrucțiuni privind prelevarea de probe și testarea;
 - cerințele calitative și cantitative cu limite de acceptare;
 - condițiile de stocare și, după caz, orice măsuri speciale de precauție privind manipularea;
 - termenul de valabilitate;
- (d) instrucțiuni de fabricație (inclusiv o descriere a echipamentelor principale care urmează să fie utilizate) și controale ale proceselor, inclusiv următoarele:
- denumirea produsului, cu un cod de referință al produsului referitor la specificația sa;
 - o descriere a formei farmaceutice, a concentrației produsului și a dimensiunii lotului;
 - o listă a tuturor materialelor care urmează să fie utilizate și cantitățile relevante din fiecare;
 - o indicație a randamentului final preconizat cu limitele acceptabile și, după caz, a randamentelor intermediare relevante;
 - o indicație a locului în care ar trebui să aibă loc etapa relevantă și a echipamentelor principale care urmează să fie utilizate;
 - o indicație sau o trimitere la metodele care trebuie utilizate pentru pregătirea echipamentelor critice (de exemplu, curățare, asamblare, calibrare, sterilizare);
 - instrucțiuni detaliate, pe etape, care trebuie urmate (de exemplu, verificarea faptului că echipamentele și stația de lucru nu au pe suprafața lor produse anterioare, verificarea materialelor, tratamentele prealabile, secvența pentru adăugarea de materiale, parametri critici ai procesului, cum ar fi timpul, temperatura etc.);
 - instrucțiuni pentru toate controalele proceselor, împreună cu limitele acestora;
 - dacă este necesar, cerințele privind stocarea în vrac a produselor, inclusiv recipientul, etichetarea și, după caz, condițiile speciale de stocare;
 - orice măsură specială de precauție care trebuie respectată;
- (e) instrucțiuni de ambalare pentru fiecare produs medicinal veterinar și dimensiunea ambalajului, inclusiv:
- denumirea produsului, precum și numărul lotului produsului în vrac și al produsului finit;
 - o descriere a formei farmaceutice și a concentrației, dacă este cazul;
 - dimensiunea ambalajului exprimată ca număr, greutate sau volum de produs în recipientul final;
 - o listă completă a tuturor materialelor de ambalare necesare, inclusiv cantitățile, dimensiunile și tipurile, cu codul sau numărul de referință corespunzător specificației fiecărui material de ambalare;

- instrucțiuni relevante, cu indicarea echipamentelor care urmează să fie utilizate și a măsurilor de precauție relevante, inclusiv necesitatea unei examinări atente a zonei și a echipamentelor pentru a se stabili dacă linia este degajată înainte de începerea operațiunilor;
- detalii privind controalele proceselor, cu instrucțiuni pentru prelevarea de probe și limite de acceptare.

(3) Documentele care conțin specificații și instrucțiuni, inclusiv orice modificare a acestora, se aprobă, se semnează și se datează de către persoane autorizate și se stabilește data intrării în funcțiune. Se iau măsuri pentru a se asigura că se utilizează numai versiunea actuală a unui document.

Articolul 22

Evidențe

(1) Se păstrează evidențe adecvate pentru a permite reconstituirea întregului istoric al unui lot. Se documentează cel puțin următoarele:

(a) procese-verbale de predare-primire pentru fiecare livrare de materiale utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare, inclusiv a produselor în vrac, a produselor intermediare și a materialelor de ambalare. Procesele-verbale de predare-primire trebuie să includă:

- denumirea materialului pe nota de livrare și pe recipiente, precum și orice denumire internă sau cod intern, dacă este cazul;
- denumirea furnizorului și a producătorului;
- numărul lotului sau numărul de referință alocat de furnizor;
- cantitatea totală și numărul de recipiente primite;
- data primirii;
- numărul lotului atribuit după primire;
- orice observație relevantă;

(b) o evidență privind procesarea lotului care conține următoarele informații:

- denumirea produsului și numărul lotului;
- datele și momentele de începere, de parcurgere a etapelor intermediare critice și de finalizare a producției;
- numărul lotului sau numărul de control analitic și cantitățile cântărite efectiv din fiecare material utilizat;
- o identificare (de exemplu, prin intermediul inițialelor sau al unui alt sistem adecvat) a operatorului care a efectuat fiecare etapă semnificativă și, după caz, a persoanei care a verificat aceste operațiuni;
- o evidență a controalelor proceselor și a inițialelor operatorului care le-a efectuat;
- detalii privind operațiunile de fabricație efectuate și identificarea echipamentelor principale utilizate;
- randamentul produsului obținut în etapele relevante de fabricație;
- note cu privire la orice problemă sau eveniment neobișnuit care ar putea avea un impact asupra calității produsului, inclusiv detaliile relevante, cu o autorizație semnată pentru orice abatere de la instrucțiunile de fabricație;
- aprobarea evidenței privind procesarea lotului de către persoana responsabilă de operațiunile de procesare.

În cazul în care un proces validat este monitorizat și controlat în mod continuu, evidența lotului poate fi limitată la rapoarte generate automat cu rezumate privind conformitatea și rapoarte privind datele excepționale sau care se abat de la specificații;

- (c) o evidență privind ambalajul lotului care trebuie să conțină următoarele informații:
- denumirea produsului și numărul lotului;
 - datele și momentele operațiunilor de ambalare;
 - o identificare (de exemplu, prin intermediul inițialelor sau al unui alt sistem adecvat) a operatorului care a efectuat fiecare etapă semnificativă și, după caz, a persoanei care a verificat operațiunile respective;
 - evidențe ale verificărilor privind conformitatea, cu instrucțiunile de ambalare, inclusiv rezultatele controalelor proceselor;
 - detalii privind operațiunile de ambalare efectuate și identificarea echipamentelor principale și a liniilor de ambalare utilizate;
 - ori de câte ori este posibil, probe de materiale de ambalare tipărite utilizate, inclusiv codul lotului, data expirării și orice supratipărire suplimentară;
 - note cu privire la orice problemă sau eveniment neobișnuit care ar putea avea un impact asupra calității produsului, inclusiv detalii, cu o autorizație semnată pentru orice abatere de la instrucțiunile de ambalare;
 - cantitățile și numărul de referință sau de identificare ale tuturor materialelor de ambalare tipărite și ale produselor în vrac eliberate, utilizate, distruse sau returnate în stoc, precum și cantitățile de produs obținut, pentru a asigura o reconciliere adecvată. Aceste informații pot fi omise în cazul în care există controale electronice;
 - aprobarea evidenței privind ambalarea lotului de către persoana responsabilă de operațiunile de ambalare.
- (2) Evidențele se întocmesc sau se finalizează în momentul realizării fiecărei acțiuni, astfel încât să permită trasabilitatea tuturor activităților semnificative legate de fabricarea produselor medicinale veterinare.
- (3) Se țin registre pentru testele analitice majore sau critice, pentru echipamentele de producție și pentru zonele în care un produs a fost procesat. Ele se utilizează pentru a înregistra, în ordine cronologică, după caz, orice utilizare a unor zone, echipamente sau metode, calibrări, operațiuni de întreținere, curățare sau reparare, inclusiv datele și identitatea persoanelor care au efectuat operațiunile respective.
- (4) Evidențele relevante trebuie să fie baza evaluării caracterului adecvat pentru certificarea și eliberarea unui anumit lot.

Articolul 23

Alte documente

- (1) Politicile și procedurile aplicate pentru a asigura calitatea produsului se documentează în mod corespunzător, incluzând următoarele:
- (a) formare;
 - (b) validarea procesului de fabricație și a metodelor analitice relevante;
 - (c) calificarea sediilor și a echipamentelor (inclusiv a utilităților și a sistemelor);
 - (d) proceduri sau instrucțiuni pentru manipularea materialelor și a produselor;
 - (e) procedurile de eliberare și respingere a materialelor și a produselor;
 - (f) procedurile de curățare și validarea acestora, care trebuie să fie în conformitate cu cerințele prevăzute în anexa V;
 - (g) procedurile vizând controlul calității;
 - (h) întreținerea și calibrarea echipamentelor;

- (i) monitorizarea mediului;
 - (j) investigații privind abaterile și neconformitățile;
 - (k) proceduri de tratare a reclamațiilor în materie de calitate și de rechemare sau returnare a produselor;
 - (l) proceduri de gestionare a modificărilor aduse procesului de fabricație (controlul modificărilor);
 - (m) audituri interne, precum și audituri ale furnizorilor și subcontractanților;
 - (n) transferul de tehnologie, după caz.
- (2) Trebuie să fie disponibile proceduri operaționale clare pentru principalele echipamente de fabricare și testare.
- (3) Pentru fiecare loc de fabricație implicat în fabricarea produselor medicinale veterinare se întocmește un dosar standard al unității, care oferă o descriere amănunțită a sediilor, a activităților desfășurate în locul de fabricație și a sistemului de asigurare a calității implementat. În anexa VI este prevăzut un model.

Articolul 24

Perioadele de păstrare a datelor

- (1) Documentația referitoare la lot se păstrează timp de un an de la expirarea lotului la care se referă sau timp de cel puțin cinci ani de la certificarea lotului de către persoana calificată, luându-se în considerare perioada cea mai lungă.
- (2) Documentația esențială care susține informațiile din autorizația de comercializare se păstrează atât timp cât autorizația rămâne în vigoare, inclusiv datele brute relevante, cum ar fi datele referitoare la validare sau la stabilitate. Se poate considera acceptabil să se retragă anumite documente, cum ar fi datele brute care susțin rapoartele referitoare la validare sau la stabilitate, în cazul în care datele au fost înlocuite de un set complet de date noi. Justificarea se documentează și iau în considerare cerințele pentru păstrarea documentației referitoare la lot. În cazul datelor referitoare la validarea proceselor, datele brute însoțitoare se păstrează pentru o perioadă cel puțin egală cu cea a evidențelor aferente tuturor loturilor a căror eliberare a fost susținută pe baza exercițiului de validare respectiv.
- (3) Pentru alte tipuri de documente, perioada de păstrare depinde de activitatea comercială pe care o susține documentația.

Articolul 25

Integritatea datelor

- (1) Se pun în aplicare măsuri adecvate pentru a asigura integritatea datelor din momentul în care datele sunt generate și pe parcursul întregii perioade de păstrare relevante, inclusiv:
- (a) punerea în aplicare a unor măsuri de protecție a datelor împotriva pierderii sau deteriorării accidentale cu ajutorul unor metode adecvate, cum ar fi duplicarea sau realizarea unor copii de rezervă și transferarea pe un alt sistem de stocare;
 - (b) punerea în aplicare a unor măsuri de protecție a datelor împotriva intervențiilor frauduloase sau neautorizate. În cazul sistemelor computerizate, trebuie să se instituie controale adecvate pentru a limita accesul la persoanele autorizate, cum ar fi utilizarea de chei, carduri de acces, coduri personale cu parole, date biometrice sau acces restricționat la echipamentele informatice și la zonele de stocare a datelor. Tipul de controale de securitate se adaptează la caracterul critic al sistemului computerizat;
 - (c) punerea în aplicare a măsurilor de asigurare a exactității, a exhaustivității, a disponibilității și a lizibilității documentelor pe parcursul întregii perioade de păstrare. Mențiunile scrise de mână se realizează în mod clar, lizibil și indelebil.

Măsurile puse în aplicare trebuie să fie proporționale cu riscurile și cu caracterul critic al datelor.

- (2) Eliberarea, revizuirea, înlocuirea și retragerea tuturor documentelor se controlează prin ținerea unei evidențe a tuturor revizuirilor (istoricul revizuirilor).
- (3) Orice modificare adusă unei mențiuni dintr-un document se semnează și se datează. Modificarea trebuie să permită citirea informațiilor originale. Dacă este cazul, se consemnează motivul modificării.

CAPITOLUL VI

PRODUCȚIE

Articolul 26

Cerințe generale pentru producție

- (1) Operațiunile de fabricație (inclusiv operațiunile de ambalare) și controalele trebuie să urmeze proceduri clar definite, concepute pentru a asigura calitatea produsului și conformitatea cu cerințele stabilite în autorizația de fabricație și în autorizația de comercializare relevante.
- (2) Se validează etapele de fabricație care pot avea un impact asupra calității sau reproductibilității producției, inclusiv modificările lor semnificative. Este necesară revalidarea periodică pentru a se asigura că aceste procese de fabricație rămân capabile să obțină rezultatele preconizate. Validarea procesului trebuie să respecte cerințele prevăzute în anexa V.
- (3) Procesele de fabricație se documentează în mod corespunzător, se revizuiesc periodic și se îmbunătățesc după caz. Efectele modificărilor aduse procesului de fabricație asupra calității produsului finit și aflate în relație cu necesitatea de a asigura o producție omogenă se iau în considerare înainte de punerea în aplicare a oricăror modificări. Nicio modificare față de specificațiile și procesele descrise în dosarul care susține autorizația de comercializare nu se pune în aplicare înainte de obținerea aprobării relevante din partea autorităților competente, cu excepția modificărilor care nu necesită evaluare în conformitate cu articolul 61 din Regulamentul (UE) 2019/6.
- (4) Pentru realizarea controalelor proceselor trebuie să existe resurse suficiente și adecvate.
- (5) Orice abatere de la instrucțiuni sau proceduri se evită pe cât posibil. În cazul în care apare o abatere, aceasta se aprobă în scris de către o persoană responsabilă după evaluarea impactului acesteia asupra calității, siguranței și eficacității, cu implicarea persoanei calificate, după caz. Abaterile se investighează pentru a determina cauza profundă și pentru a pune în aplicare măsuri corective și preventive, după caz.
- (6) Producătorul trebuie să raporteze deținătorului autorizației de comercializare orice constrângeri în cadrul operațiunilor de fabricație care pot duce la o restricționare anormală a aprovizionării cu produsul medicinal veterinar.

Articolul 27

Manipularea materialelor și a produselor

- (1) Manipularea materialelor și a produselor, inclusiv aspectele legate de recepție, carantină, prelevare de probe, stocare, etichetare și ambalare, se efectuează în conformitate cu proceduri sau instrucțiuni scrise și se înregistrează, după caz.
- (2) Toate materialele afluente se verifică pentru a se asigura că transportul corespunde comenzii.
- (3) Recipientele se curăță dacă este necesar. Deteriorarea recipientelor și orice altă problemă (de exemplu, dovezi ale ruperii sigiliului sau ale deteriorării integrității ambalajului) care ar putea afecta în mod negativ calitatea unui material se investighează, se înregistrează și se raportează departamentului responsabil pentru controlul calității.
- (4) Condițiile de transport pentru produsele în vrac, produsele intermediare și probe se verifică pentru a se asigura respectarea oricăror condiții specificate.
- (5) Materialele afluente trebuie să fie puse în carantină fizică sau administrativă imediat după recepție, până când eliberarea lor este autorizată de o persoană responsabilă, după verificarea conformității cu specificațiile relevante. În cazul în care o livrare de materiale este compusă din loturi diferite, fiecare lot trebuie să fie luat în considerare separat în scopul prelevării de probe, al testării și al eliberării.

(6) Toate materialele se stochează în condiții adecvate pentru a se asigura calitatea și în mod ordonat pentru a permite separarea loturilor (fizică sau electronică) și rotația stocurilor.

(7) Recipientele se etichetează în mod corespunzător, incluzând:

- (a) denumirea produsului și referința codului intern, după caz;
- (b) numărul lotului dat la primire;
- (c) după caz, statutul conținutului (de exemplu, în carantină, în testare, eliberat, respins);
- (d) după caz, o dată de expirare după care este necesară retestarea.

În cazul în care se utilizează sisteme de stocare complet computerizate, nu este necesar ca toate informațiile menționate la literele (a)-(d) să apară pe etichetă într-o formă lizibilă.

(8) În orice moment pe parcursul procesului de fabricație, toate materialele, recipientele în vrac, principalele echipamente și, după caz, încăperile utilizate se etichetează sau se identifică în alt mod, cu indicarea produsului sau a materialului procesat, a concentrației (dacă este cazul) și a numărului lotului. Dacă este cazul, această indicație trebuie să menționeze, în plus, etapa de producție.

(9) La manipularea materialelor sau a produselor uscate se iau măsuri speciale de precauție pentru a preveni generarea de praf și răspândirea acestuia, în special pentru materialele foarte active sau sensibilizante.

Articolul 28

Calificarea furnizorilor și respectarea specificațiilor

(1) Furnizorii de materiale utilizate la fabricarea produsului medicinal veterinar trebuie să fie aprobați după verificarea caracterului lor adecvat. În cazul materialelor critice, este necesară calificarea furnizorilor. Nivelul de supraveghere a furnizorilor trebuie să fie proporțional cu riscurile pe care materialele individuale le determină pentru calitatea produsului.

(2) Cerințele în materie de calitate (specificațiile) pentru materialele utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare se stabilesc de comun acord cu furnizorul și se documentează.

(3) Conformitatea cu cerințele stabilite în autorizația de comercializare se verifică prin intermediul unor teste adecvate. Nivelul necesar de supraveghere și de testare suplimentară trebuie să fie proporțional cu riscurile. Strategia de testare trebuie să fie justificată și se efectuează cel puțin un control al identității fiecărui lot prin intermediul testelor efectuate pe probe prelevate din toate recipientele. Prelevarea de probe dintr-o parte a recipientelor este acceptabilă numai atunci când există proceduri validate bazate pe principiile de gestionare a riscurilor în materie de calitate pentru a asigura etichetarea corectă a recipientelor, iar riscurile potențiale pentru calitate sunt abordate, de exemplu prin calificarea furnizorului.

(4) La intervale corespunzătoare, având în vedere riscurile, se efectuează o analiză completă a substanțelor active și a altor materiale critice, iar rezultatele se compară cu certificatul de analiză al producătorului sau al furnizorului, pentru a verifica fiabilitatea acestuia din urmă. Testarea poate fi externalizată. În cazul în care testarea respectivă identifică discrepanțe, se efectuează o investigație și se iau măsurile corespunzătoare. Acceptarea certificatelor de analiză de la producătorul sau furnizorul materialelor trebuie să fie întreruptă până la punerea în aplicare a măsurilor respective.

(5) Înainte de a reduce testarea internă, este necesară o experiență suficientă cu furnizorul sau producătorul relevant de substanțe active, inclusiv evaluarea loturilor primite anterior și a istoricului de conformitate. Orice modificare semnificativă a proceselor de fabricație sau de testare a substanțelor active trebuie să fie, în plus, considerată un factor relevant.

(6) Auditurile la locurile producătorilor și ale distribuitorilor de substanțe active se efectuează la intervale corespunzătoare, urmând o abordare bazată pe riscuri, pentru a confirma că ei respectă bunele practici de fabricație și de distribuție, precum și specificațiile prevăzute. Se acordă o atenție deosebită contaminării încrucișate potențiale de la alte materiale aflate în locul respectiv. Deficiențele se identifică în mod clar și se pun în aplicare măsuri corective și preventive, după caz.

Articolul 29

Prevenirea contaminării încrucișate

(1) Fabricarea de produse nemedicinale se evită, în general, în zonele și cu echipamentele destinate fabricării de produse medicinale veterinare, cu excepția cazului în care se aplică în mod eficace măsuri de prevenire a contaminării încrucișate. În special, producția sau stocarea substanțelor chimice utilizate în biocide și în produsele de protecție a plantelor se evită în zonele utilizate pentru fabricarea sau stocarea de produse medicinale veterinare, cu excepția cazului în care aceeași substanță și aceeași puritate a acesteia sunt utilizate și pentru fabricarea de produse medicinale veterinare.

(2) În cazul în care produsele medicinale veterinare sunt fabricate într-o zonă comună cu produse nemedicinale, în zona respectivă se aplică bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale.

(3) Operațiunile care vizează produse diferite nu se efectuează simultan sau consecutiv în aceeași încăpere, cu excepția cazului în care nu există niciun risc de amestecare sau de contaminare încrucișată.

(4) Înainte de începerea oricărei operațiuni de fabricație, se iau măsuri pentru a se asigura că zona de lucru și echipamentele sunt curate și nu au pe suprafața lor materiale, produse, reziduuri de produse sau documente care nu sunt necesare pentru operațiunea în curs. Se previne amestecarea materialelor.

(5) În fiecare etapă a producției, produsele și materialele se protejează împotriva contaminării microbiene și a altor tipuri de contaminare. Riscul de contaminare încrucișată se evaluează ținând seama de caracteristicile produsului și de procesul de fabricație. Se evaluează riscul de contaminare încrucișată accidentală care rezultă din eliberarea necontrolată de pulberi, gaze, vapori, aerosoli, material genetic sau organisme din substanțele active sau din alte materiale utilizate în producție, din reziduurile de pe echipamente și din îmbrăcămintea operatorilor.

(6) Se pun în aplicare măsuri de prevenire a contaminării încrucișate identificate pe baza principiilor de gestionare a riscurilor în materie de calitate. Printre măsurile care pot fi luate în considerare pentru prevenirea contaminării încrucișate se numără următoarele:

- (a) alocarea unui întreg loc de fabricare sau a unei zone de producție autoizolate pentru o campanie (separare în timp), urmată de un proces de curățare cu eficacitate validată;
- (b) utilizarea de zone separate;
- (c) utilizarea de sisteme închise pentru procesare și pentru transferul de materiale sau de produse;
- (d) utilizarea de sasuri și de cascade de presiune pentru a limita contaminanții potențiali din aer într-o anumită zonă;
- (e) utilizarea sistemelor de bariere fizice, inclusiv a izolatoarelor, ca măsuri de izolare;
- (f) alocarea anumitor echipamente sau a anumitor părți ale acestora (de exemplu, filtre) pentru un anumit tip de produs cu un profil de risc specific;
- (g) utilizarea tehnologiilor de unică folosință;
- (h) punerea în aplicare a unor proceduri validate de curățare sau de decontaminare adaptate la caracteristicile specifice ale produsului și ale procesului de fabricație. Procedurile de curățare sau de decontaminare necesare, inclusiv frecvența acestora, se stabilesc pe baza unei evaluări a riscurilor;
- (i) alte măsuri organizatorice adecvate, cum ar fi păstrarea îmbrăcămintei de protecție specifice în zonele în care sunt procesate produse cu risc mare de contaminare, punerea în aplicare a unor măsuri adecvate pentru manipularea deșeurilor, a apei de clătire contaminate și a halatelor murdare sau impunerea de restricții privind circulația personalului.

(7) Strategia de control trebuie să abordeze toate riscurile potențiale, inclusiv măsurile la nivelul sediilor, al echipamentelor și al personalului, controalele materialelor utilizate la fabricare, punerea în aplicare a unor proceduri de sterilizare și igienizare eficace și sistemele de monitorizare adecvate. Toate măsurile aplicate trebuie să asigure absența contaminării produselor fabricate în locul de fabricație respectiv. Nu se acordă încredere exclusivă niciunui test care vizează etapa finală a procesului sau produsul finit.

(8) Eficacitatea măsurilor puse în aplicare se revizuieste periodic conform procedurilor stabilite. Această evaluare trebuie să conducă la punerea în aplicare a unor acțiuni corective și preventive, dacă este necesar.

Articolul 30

Operațiuni de ambalare

- (1) Denumirea și numărul lotului produsului manipulat se afișează în fiecare unitate sau linie de ambalare.
- (2) Recipientele pentru umplere trebuie să fie curate înainte de a fi umplute. Umplerea și sigilarea trebuie să fie urmate cât mai curând posibil de etichetare. În cazul în care nu este posibil, se aplică proceduri adecvate pentru a se evita amestecarea sau etichetarea greșită.
- (3) Se verifică și se înregistrează efectuarea corectă a operațiunilor de tipărire (de exemplu, numere de cod, date de expirare). Informațiile tipărite și cele în relief de pe materialele de ambalare trebuie să fie clare și rezistente la decolorare sau ștergere.
- (4) Se efectuează verificări pentru a se asigura că toate cititoarele de coduri electronice, numărătoarele de etichete sau alte dispozitive similare funcționează corect.
- (5) Se pun în aplicare măsuri adecvate pentru a evita amestecarea, cum ar fi stocarea și transportul etichetelor tăiate și al altor materiale tipărite în vrac în recipiente închise separate. Se acordă o atenție deosebită utilizării etichetelor tăiate și supratipăririi în afara liniei. Pentru a evita amestecarea, etichetele rulate sunt, în general, preferabile etichetelor tăiate.
- (6) În timpul operațiunilor de ambalare se efectuează următoarele controale asupra produsului:
 - (a) aspectul general al ambalajelor;
 - (b) dacă ambalajele sunt complete;
 - (c) dacă sunt utilizate produsele și materialele de ambalare corecte;
 - (d) dacă supratipărirea este corectă;
 - (e) funcționarea corectă a monitoarelor de linie.

Probele prelevate de pe linia de ambalare nu se returnează.

- (7) Orice discrepanță semnificativă sau neobișnuită observată în timpul reconcilierii cantității de produs în vrac cu materialele de ambalare și cu numărul de unități produse se investighează și se soluționează înainte de eliberarea produsului.
- (8) Materialele de ambalare directă depășite sau învechite sau materialele de ambalare tipărite se distrug, iar eliminarea respectivă se înregistrează. Se urmează o procedură documentată în cazul în care materialele tipărite necodificate sunt reintroduse în stoc.

Articolul 31

Materiale respinse, recuperate și returnate

- (1) Materialele respinse se marchează clar ca atare și se depozitează separat în zone în care accesul este restricționat. Ele se returnează furnizorilor sau, după caz, se reprocesează sau se distrug. Indiferent de acțiunea întreprinsă, aceasta trebuie să fie aprobată și înregistrată de personal autorizat.
- (2) Reprocesarea materialelor respinse poate fi acceptată doar în mod excepțional și doar dacă nu va fi afectată calitatea produsului finit și vor fi îndeplinite specificațiile stabilite în autorizația de comercializare. Prelevarea materialelor conforme cu specificațiile solicitate dintr-un lot distinct este posibilă numai după o evaluare a riscurilor, inclusiv a oricărui efect posibil asupra termenului de valabilitate. Se păstrează evidențe în acest sens.
- (3) Necesitatea testării suplimentare a oricărui produs finit care a fost reprocesat sau în care a fost încorporat un material reprocesat se evaluează de departamentul de control al calității.

(4) Produsele returnate, care au ieșit de sub controlul producătorului, se distrug, cu excepția cazului în care calitatea lor este confirmată de departamentul de control al calității. În cadrul acestei evaluări se iau în considerare natura produsului, starea și istoricul acestuia, orice condiție specială de stocare, precum și timpul care s-a scurs de la eliberarea acestuia. În cazul în care apar îndoieli cu privire la calitatea produsului, acesta nu se consideră adecvat pentru reelibereare sau reutilizare. Orice acțiune întreprinsă se înregistrează.

Articolul 32

Utilizarea radiațiilor ionizante

Utilizarea radiațiilor ionizante la fabricarea produselor medicinale veterinare trebuie să respecte cerințele suplimentare prevăzute în anexa VII.

CAPITOLUL VII

CONTROLUL CALITĂȚII

Articolul 33

Cerințe generale pentru controlul calității

- (1) Se înființează și se menține un departament de control al calității independent de alte departamente.
- (2) Departamentului de control al calității i se alocă resurse adecvate, inclusiv în ceea ce privește personalul, sediile și echipamentele, pentru a se asigura că controlul calității poate fi efectuat în mod eficace, având în vedere natura și dimensiunea operațiunilor de fabricație.
- (3) Departamentul de control al calității asigură faptul că se efectuează testele relevante și că materialele nu sunt eliberate pentru utilizare și nici produsele nu sunt livrate pentru vânzare sau furnizare până când calitatea lor este considerată satisfăcătoare. Departamentul de control al calității este responsabil cel puțin de următoarele:
 - (a) stabilirea, validarea și punerea în aplicare a procedurilor de control al calității;
 - (b) supravegherea controlului probelor de referință și al contraprobelor prelevate din materiale și produse, după caz;
 - (c) asigurarea etichetării corecte a recipientelor cu materiale și produse;
 - (d) asigurarea monitorizării stabilității produselor;
 - (e) participarea la investigarea reclamațiilor referitoare la calitatea produsului.

Toate activitățile menționate la primul paragraf literele (a)-(e) se desfășoară în conformitate cu procedurile scrise și, dacă este necesar, se înregistrează.

- (4) Șeful unității de control al calității supraveghează toate procedurile de control al calității. În special, el este responsabil de următoarele sarcini:
 - (a) aprobarea specificațiilor, a instrucțiunilor de prelevare de probe, a metodelor de testare și a altor proceduri de control al calității;
 - (b) asigurarea efectuării testelor necesare și a evaluării evidențelor aferente;
 - (c) asigurarea efectuării validărilor corespunzătoare;
 - (d) aprobarea sau respingerea materialelor utilizate în producție, a produselor intermediare, a produselor în vrac și a produselor finite;
 - (e) asigurarea calificării și a întreținerii sediilor și echipamentelor utilizate pentru controlul calității;
 - (f) aprobarea și monitorizarea tuturor analiștilor contractuali.

(5) Personalul implicat în controlul calității trebuie să aibă acces la zonele de producție și la toate documentele necesare pentru evaluarea controlului calității, inclusiv la:

- (a) specificații;
- (b) procedurile care descriu prelevarea de probe și testarea;
- (c) rapoartele de testare și certificatele de analiză;
- (d) procedurile de calibrare și calificare a instrumentelor și de întreținere a echipamentelor și la evidențele relevante;
- (e) evidențele validărilor metodelor de testare, după caz;
- (f) datele de monitorizare a mediului pentru aer, apă și alte utilități, dacă este necesar;
- (g) proceduri de investigare a rezultatelor care nu corespund specificațiilor și tendințelor.

(6) Datele relevante privind controlul calității, cum ar fi rezultatele testelor, randamentele și datele privind mediul, se evaluează într-un mod care să permită evaluarea tendințelor. În cazul apariției unor abateri de la specificații sau a unor tendințe atipice semnificative, se evaluează impactul posibil al acestora asupra loturilor de pe piață. În cazul în care, în urma acestei evaluări, se concluzionează că poate fi afectată calitatea produsului medicinal veterinar comercializat sau că pot fi preconizate deficite de aprovizionare, se informează autoritățile competente.

(7) Se efectuează o verificare a controlului calității înainte ca un produs medicinal veterinar finit să fie livrat pentru vânzare sau distribuție. Această verificare trebuie să vizeze toți factorii relevanți, inclusiv condițiile de producție, rezultatele testelor efectuate în cursul proceselor, o revizuire a documentației de fabricație (inclusiv a ambalajului), conformitatea cu specificațiile produsului finit și examinarea ambalajului finit final.

(8) Activitățile de control al calității pot fi externalizate cu condiția respectării cerințelor prevăzute la articolul 43. În cazul în care testele efectuate asupra materialelor utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare sunt externalizate, se efectuează audituri de către producător sau prin intermediul unei părți terțe pentru a se asigura conformitatea cu cerințele relevante privind bunele practici de fabricație și cu specificațiile sau metodele prevăzute.

Articolul 34

Prelevarea de probe

(1) Se stabilește un plan de prelevare de probe, care trebuie să ia în considerare riscurile pentru calitatea produsului medicinal veterinar și să abordeze diversele materiale utilizate în procesul de fabricație, precum și diversele etape de producție.

(2) Probele trebuie să fie reprezentative pentru lotul de materiale sau de produse din care sunt prelevate. Prelevarea de probe se efectuează în conformitate cu proceduri scrise care descriu cel puțin următoarele:

- (a) cantitatea de probe care trebuie să fie prelevate;
- (b) echipamentele și recipientele care trebuie să fie utilizate;
- (c) măsurile de precauție care trebuie respectate pentru a preveni contaminarea;
- (d) alte măsuri de precauție care trebuie respectate, în special în cazul materialelor sterile sau nocive;
- (e) condițiile de stocare a probelor prelevate;
- (f) instrucțiunile de curățare pentru echipamentele utilizate.

(3) Personalul responsabil cu prelevarea de probe trebuie să beneficieze de formare cu privire la următoarele aspecte:

- (a) tehnici și echipamente pentru prelevarea de probe;
- (b) riscurile de contaminare încrucișată;
- (c) măsurile de precauție care trebuie luate în ceea ce privește substanțele instabile sau sterile;
- (d) necesitatea de a înregistra orice circumstanță neașteptată sau neobișnuită;
- (e) alte aspecte relevante pentru punerea în aplicare a procedurilor de prelevare de probe.

(4) Recipientele pentru probe trebuie să poarte o etichetă care să indice conținutul, numărul lotului, data prelevării și recipientele din care au fost prelevate probele. Atunci când recipientele sunt prea mici, se poate lua în considerare utilizarea codurilor de bare sau a altor mijloace care permit accesul la informațiile respective.

Recipientele pentru probe se manipulează și se stochează astfel încât să se reducă la minimum riscul de amestecare sau de deteriorare a conținutului acestora. Se aplică condițiile de stocare stabilite în autorizația de comercializare.

(5) Probele se păstrează la dispoziția autorităților competente pentru următoarele perioade:

(a) probele de referință și/sau contraprobele din fiecare lot de produse finite se păstrează timp de cel puțin un an după data expirării. Proba de referință trebuie să fie conținută în ambalajul ei direct finit.

Cu toate acestea, în cazul prezentărilor în cantități mari, atunci când nu este fezabil să se păstreze probe din fiecare lot în ambalajul lor final, producătorul trebuie să asigure faptul că se păstrează suficiente probe reprezentative din fiecare lot și că recipientul utilizat pentru stocare este compus din același material ca și recipientul direct în care este comercializat produsul;

(b) probele de referință din materialele utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare, altele decât solvenții, gazele sau apa, se păstrează timp de cel puțin doi ani după eliberarea produsului. Această perioadă poate fi redusă în cazul în care perioada de stabilitate a materialului, indicată în specificația corespunzătoare, este mai scurtă;

(c) probele de materiale de ambalare se păstrează pe durata perioadei de valabilitate a produsului finit în cauză. În acest scop, se acceptă, de asemenea, păstrarea materialelor tipărite ca parte a probelor de referință și/sau a contraprobelor.

Pentru produsele finite, probele de referință și contraprobele pot fi considerate interschimbabile.

(6) Probele de referință trebuie să fie suficient de mari pentru a permite efectuarea de cel puțin două ori a controalelor analitice complete asupra lotului, în conformitate cu autorizația de comercializare.

(7) În cazul în care deținătorul autorizației de comercializare nu este entitatea responsabilă pentru eliberarea loturilor sau în cazul în care mai multe locuri sunt responsabile de fabricație sau de eliberarea loturilor, responsabilitatea pentru prelevarea și stocarea probelor de referință și a contraprobelor se definește în scris.

(8) Se asigură capacitatea de a efectua teste relevante pe toată perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar.

Articolul 35

Testare

(1) Se efectuează teste pentru a asigura faptul că fiecare lot de produs finit îndeplinește specificațiile relevante și este în conformitate cu termenii autorizației de comercializare. Se efectuează teste în etapele adecvate de producție pentru a controla condițiile care sunt importante pentru calitatea produsului. Metodele de testare se validează.

(2) Se păstrează următoarele evidențe în legătură cu testele efectuate:

(a) denumirea materialului sau a produsului și, după caz, forma farmaceutică;

(b) numărul lotului și, după caz, producătorul sau furnizorul;

(c) trimiteri la specificațiile și la procedurile de testare relevante;

(d) rezultatele testelor, inclusiv observațiile și calculele, precum și trimiterea la orice certificat de analiză;

(e) data realizării testării;

(f) identificarea persoanelor care au efectuat testarea;

(g) identificarea persoanelor care au verificat testarea și calculele, după caz;

- (h) o declarație clară de aprobare sau de respingere (sau altă decizie privind statutul) și semnătura datată a persoanei responsabile;
 - (i) trimiterea la echipamentele utilizate.
- (3) Standardele de referință trebuie să fie adecvate pentru utilizarea preconizată. Statutul lor de calificare sau de certificare se documentează. Ori de câte ori există standarde de referință din compendii dintr-o sursă recunoscută oficial, ele se utilizează, de preferință, ca standarde de referință primare, cu excepția cazului în care neutilizarea lor este justificată în mod corespunzător. Utilizarea standardelor secundare se documentează, iar trasabilitatea în raport cu standardele primare se demonstrează. Materialele din compendii se utilizează în scopul descris în monografia corespunzătoare, cu excepția cazului în care autoritatea competentă relevantă autorizează altfel.
- (4) Materialele utilizate pentru testele de control al calității, cum ar fi reactivii, mediile de cultură, articolele din sticlă și standardele de referință, trebuie să aibă o calitate corespunzătoare și să fie utilizate în conformitate cu instrucțiunile producătorului, cu excepția cazului în care în caz de abateri există justificare științifică. Data expirării reactivilor și a mediilor de cultură se indică pe etichetă, împreună cu condițiile specifice de stocare. În cazul în care este necesar, verificarea identității sau testarea se iau în considerare la recepție sau înainte de utilizare.
- (5) După caz, animalele utilizate pentru testarea componentelor, a materialelor sau a produselor trebuie să fie ținute în carantină înainte de utilizare. Ele trebuie să fie ținute și controlate într-un mod care să asigure caracterul lor adecvat pentru utilizarea preconizată. În plus, ele trebuie să fie identificate și se păstrează evidențe adecvate care să indice istoricul utilizării lor.
- (6) Tulpinile și mediile microbiologice utilizate se decontaminează în conformitate cu o procedură standard și se elimină astfel încât să se prevină contaminarea încrucișată.

Articolul 36

Programul continuu care vizează stabilitatea

- (1) După acordarea autorizației de comercializare, se pune în aplicare un program pentru a verifica dacă, în condițiile de stocare relevante specificate în autorizația de comercializare și pe ambalajul destinat comercializării, produsul medicinal veterinar rămâne în conformitate cu specificațiile pe durata perioadei de valabilitate (denumit în continuare „program continuu care vizează stabilitatea”).
- (2) Programul continuu care vizează stabilitatea trebuie să fie descris într-un protocol scris care detaliază, printre altele, numărul de loturi, metodele de testare care urmează să fie utilizate, criteriile de acceptare și intervalele de testare. Metodologia din programul continuu care vizează stabilitatea poate fi diferită de abordarea urmată pentru a obține datele privind stabilitatea prezentate în cererea pentru autorizația de comercializare (de exemplu, frecvența diferită a testării), cu condiția ca ea să fie justificată.
- (3) Studiile continue care vizează stabilitatea se efectuează, în general, asupra produsului finit, astfel cum a fost eliberat de producător, cu excepția cazului în care se justifică în mod corespunzător o abordare diferită. Atunci când produsele intermediare sau produsele în vrac sunt stocate perioade lungi de timp, se ia în considerare includerea în programul continuu care vizează stabilitatea loturile care au fost fabricate din materiale depozitate perioade mai lungi de timp. Nu este necesar să se efectueze studii de stabilitate asupra produsului reconstituit ca parte a programului continuu care vizează stabilitatea.
- (4) Numărul de loturi și frecvența testării trebuie să fie adecvate pentru a permite analiza tendințelor și trebuie să ia în considerare riscurile, cum ar fi modificările semnificative ale producției, abaterile semnificative și operațiunile de repelucrare sau de reprocesare. Cel puțin un lot de produs pentru fiecare concentrație și tip de ambalaj trebuie să fie inclus anual în programul continuu care vizează stabilitatea, cu excepția cazului în care nu se produce niciunul într-un anumit an sau se justifică o frecvență diferită în alt mod. În special, în cazul în care monitorizarea continuă care vizează stabilitatea necesită testarea pe animale și nu sunt disponibile tehnici alternative adecvate, frecvența testării poate fi adaptată. Eșantionarea extremelor și cea matricială pot fi aplicate dacă sunt justificate din punct de vedere științific în protocol.
- (5) Rezultatele studiilor continue care vizează stabilitatea trebuie să facă obiectul unei revizuii periodice și trebuie să fie puse la dispoziția personalului esențial și, în special, a persoanei calificate. Se păstrează un rezumat al tuturor datelor generate.

*Articolul 37***Transferul tehnic al metodelor de testare**

- (1) Înainte de a transfera o metodă de testare, unitatea de transfer verifică dacă metoda de testare respectă termenii autorizației de comercializare și cerințele relevante în materie de reglementare.
- (2) Transferul metodelor de testare de la un laborator (laboratorul care transferă) la un alt laborator (laboratorul de primire) se descrie într-un protocol detaliat.
- (3) Protocolul trebuie să includă, printre altele, următoarele elemente:
 - (a) identificarea testării care urmează să fie efectuată și a metodei de testare relevante care face obiectul transferului;
 - (b) identificarea oricăror cerințe specifice în materie de formare;
 - (c) identificarea standardelor și a probelor care urmează să fie testate;
 - (d) identificarea oricăror condiții speciale de transport și de stocare a elementelor testate;
 - (e) criteriile de acceptare.
- (4) Abaterile de la protocol se investighează înainte de încheierea procesului de transfer tehnic. Raportul referitor la transferul tehnic trebuie să documenteze rezultatul comparativ al proceselor și să identifice domeniile care necesită o revalidare suplimentară a metodei de testare, dacă este cazul.

CAPITOLUL VIII

CERTIFICARE ȘI ELIBERAREA LOTURILOR*Articolul 38***Persoană calificată**

- (1) Fiecare loc de fabricație a produselor medicinale veterinare din Uniune trebuie să dispună de cel puțin o persoană calificată.
- (2) Pentru a respecta obligația prevăzută la articolul 97 alineatul (6) din Regulamentul (UE) 2019/6, persoana calificată trebuie să verifice cel puțin următoarele aspecte:
 - (a) sursa și specificațiile materialelor utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare și ale materialelor de ambalare respectă termenii autorizației de comercializare;
 - (b) substanțele active au fost fabricate în conformitate cu bunele practici de fabricație și distribuite în conformitate cu bunele practici de distribuție;
 - (c) după caz, siguranța virală și microbiană și statutul din perspectiva EST (encefalopatii spongiforme transmisibile) ale tuturor materialelor utilizate la fabricație sunt conforme cu termenii autorizației de comercializare;
 - (d) toate etapele de fabricație, inclusiv controalele și testele, au fost efectuate în conformitate cu autorizația de comercializare și la un loc de fabricație autorizat în baza ei și în conformitate cu bunele practici de fabricație;
 - (e) au fost efectuate toate controalele și verificările proceselor necesare, inclusiv monitorizarea mediului, și există evidențe corespunzătoare;
 - (f) datele privind testele de control al calității produsului finit arată conformitatea cu specificațiile relevante sau, după caz, cu programul de testare în timp real în scop de eliberare;
 - (g) datele continue privind stabilitatea continuă să sprijine certificarea;
 - (h) impactul oricărei abateri de la procesul de fabricație sau de la testare a fost evaluat și toate verificările și testele suplimentare au fost finalizate;
 - (i) impactul oricărei modificări a procesului de fabricație sau a testării a fost evaluat și toate verificările și testele suplimentare au fost finalizate;

- (j) auditurile locurilor de fabricație și ale locurilor implicate în fabricarea sau testarea substanțelor active sprijină certificarea lotului;
- (k) există în vigoare măsuri legate de punerea în aplicare a fabricării sau a testării externalizate, astfel cum se prevede în acordurile de subcontractare;
- (l) toate investigațiile privind aspecte care ar putea avea un impact asupra calității lotului certificat au fost finalizate într-o măsură suficientă pentru a sprijini certificarea lotului;
- (m) programul de autoinspecție este activ.

Persoana calificată, deși este responsabilă de asigurarea efectuării verificărilor prevăzute la primul paragraf, poate delega aceste sarcini personalului sau unor părți terțe care au o formare adecvată.

(3) Persoana calificată trebuie să aibă acces la orice documentație relevantă pentru etapele pentru care își asumă responsabilitatea, inclusiv la detaliile autorizației de comercializare necesare pentru a evalua dacă au fost respectate cerințele relevante și la datele relevante privind întregul proces de fabricație a produsului medicinal veterinar, inclusiv privind activitățile de import, dacă este cazul.

(4) În cazul în care în evaluarea unui lot de produs medicinal veterinar sunt implicate mai multe persoane calificate, repartizarea responsabilităților între acestea, inclusiv detaliile privind responsabilitatea pentru evaluarea oricăror abateri, se stabilește în mod clar, în scris.

(5) Persoana calificată se poate baza pe audituri efectuate de părți terțe care atestă conformitatea cu bunele practici de fabricație în anumite locuri de fabricație. În astfel de cazuri, se aplică cerințele prevăzute la articolul 43. Persoana calificată trebuie să aibă acces la orice documentație relevantă pentru examinarea rezultatului auditului.

Pentru aprobarea raportului de audit, persoana calificată trebuie să ia în considerare următoarele:

- (a) dacă raportul de audit abordează sau nu cerințele generale privind bunele practici de fabricație, cum ar fi sistemul de management al calității și procedurile de producție și de control al calității legate de produsul furnizat, cu un nivel de detaliere suficient pentru a permite să se concluzioneze că activitățile relevante care fac obiectul auditului respectă autorizația de comercializare și bunele practici de fabricație;
- (b) în cazul activităților externalizate, dacă a existat sau nu o verificare a conformității cu autorizația de comercializare și cu bunele practici de fabricație.

Articolul 39

Certificare și eliberarea loturilor

(1) Loturile de produse medicinale veterinare pot fi livrate pentru vânzare sau furnizare pe piață numai după ce o persoană calificată certifică – prin intermediul unui raport de control – că fiecare lot de produs medicinal veterinar a fost fabricat și testat în conformitate cu cerințele autorizației de comercializare și cu bunele practici de fabricație. Certificarea poate fi efectuată numai de către persoana calificată a unui producător descris în autorizația de comercializare. În anexa VIII este prevăzut un model de certificat de eliberare a loturilor.

(2) Persoana calificată se poate baza pe testarea în timp real în scop de eliberare sau pe eliberarea parametrică numai dacă sunt îndeplinite condițiile și cerințele prevăzute în anexa IX.

(3) Dovada certificării menționate la alineatul (1) se înregistrează de către persoana calificată într-un registru sau într-un document echivalent furnizat în acest scop. Registrul sau documentul echivalent trebuie să fie menținut la zi și să rămână la dispoziția autorității competente timp de un an de la expirarea lotului la care se referă sau timp de cel puțin cinci ani de la certificarea lotului de către persoana calificată, luându-se în considerare perioada cea mai lungă.

(4) Persoana calificată care efectuează certificarea lotului unui produs medicinal veterinar își poate asuma întreaga responsabilitate pentru toate etapele de fabricație a lotului sau poate partaja această responsabilitate cu alte persoane calificate care au confirmat conformitatea unor etape specifice în fabricarea și controlul unui lot.

În cazul în care într-un loc de fabricație se efectuează doar operațiuni de fabricație parțială, persoana calificată din unitatea respectivă trebuie să confirme cel puțin că operațiunile efectuate la locul de fabricație respectiv au fost efectuate în conformitate cu bunele practici de fabricație și cu termenii acordului scris care detaliază operațiunile pentru care este responsabil locul de fabricație. Fabricația parțială trebuie să fie realizată numai într-un loc de fabricație autorizat în conformitate cu termenii autorizației de comercializare. În anexa VIII este prevăzut un model de confirmare a fabricației parțiale.

(5) În cazul în care diferite loturi de produs finit provin din același lot de produs în vrac, certificarea diferitelor loturi de produs finit se poate baza pe testarea controlului calității unui lot certificat anterior, cu condiția ca acest procedeu să fie justificat pe baza principiilor de gestionare a riscurilor în materie de calitate. Persoana calificată trebuie să verifice cel puțin următoarele elemente:

- (a) dacă au fost respectate cerințele relevante pentru stocarea produsului în vrac înainte de ambalare;
- (b) dacă lotul de produs finit a fost stocat și, după caz, transportat în condiții corespunzătoare;
- (c) dacă transportul a rămas sigur și dacă nu există nicio dovadă de intervenție frauduloasă în timpul stocării sau al transportului;
- (d) dacă identificarea produsului a fost stabilă;
- (e) dacă probele testate sunt reprezentative pentru toate loturile de produs finit derivate din lotul de produs în vrac.

(6) În cazul în care persoana calificată certifică un lot de produs medicinal veterinar în conformitate cu alineatul (1), ea trebuie să atribuie statutul aprobat pentru eliberare lotului respectiv printr-o notificare oficială și lipsită de ambiguitate adresată locului de fabricație din care se eliberează produsul.

(7) Până la atribuirea statutului aprobat pentru eliberare menționat la alineatul (6), lotul trebuie să rămână la locul de fabricație sau să fie expedit în carantină către un alt loc de fabricație autorizat în acest scop. Se instituie măsuri de siguranță pentru a se asigura că loturile necertificate nu sunt eliberate. Aceste măsuri de siguranță pot fi fizice (prin utilizarea separării și a etichetării) sau electronice (prin utilizarea unor sisteme computerizate validate). În cazul în care loturile necertificate sunt deplasate de la un loc de fabricație autorizat la altul, se mențin măsurile de siguranță pentru prevenirea eliberării premature.

Articolul 40

Considerații suplimentare privind importurile de produse medicinale veterinare

(1) Pentru a respecta obligația prevăzută la articolul 97 alineatul (7) din Regulamentul (UE) 2019/6, certificarea de către persoana calificată poate avea loc numai după ce a avut loc un import fizic. Locul importului fizic și locul în care se află persoana calificată responsabilă pentru certificare/confirmare trebuie să fie autorizate în conformitate cu articolul 88 alineatul (1) din Regulamentul (UE) 2019/6.

(2) Prelevarea de probe din produsul importat trebuie să fie pe deplin reprezentativă pentru lot. Probele necesare pentru testarea lotului importat, precum și probele de referință și/sau contraprobele pot fi prelevate fie după sosirea în Uniune, fie la locul de fabricație din țara terță, în conformitate cu o procedură documentată. Responsabilitățile în ceea ce privește prelevarea de probe se definesc printr-un acord scris între locurile de fabricație. Orice probă prelevată în afara Uniunii se expediază în condiții de transport echivalente cu cele ale lotului pe care îl reprezintă.

(3) În cazul în care prelevarea de probe se efectuează într-un loc de fabricație dintr-o țară terță, procedura documentată menționată la alineatul (2) se justifică în conformitate cu principiile de gestionare a riscurilor în materie de calitate și include cel puțin următoarele elemente:

- (a) audituri ale activităților de fabricație, inclusiv prelevarea de probe, la locul de fabricație din țara terță și evaluarea etapelor ulterioare de transport atât al lotului, cât și al probelor, pentru a se asigura că probele sunt reprezentative pentru lotul importat;

- (b) o analiză cuprinzătoare care să susțină concluzia că probele prelevate în țara terță sunt reprezentative pentru lot după import, incluzând cel puțin următoarele elemente:
 - o descriere a procesului de prelevare de probe;
 - o descriere a condițiilor de transport ale probei și ale lotului importat; orice diferență se justifică;
 - analiza comparativă a probelor prelevate în țara terță și a probelor prelevate după import. În cazul unor discrepanțe sau a unor rezultate care nu corespund tendințelor, ele se documentează și se investighează;
 - luarea în considerare a intervalului de timp dintre prelevarea de probe și importul lotului și generarea de date pentru a sprijini stabilirea unor limite corespunzătoare;
 - (c) se efectuează o analiză periodică aleatorie a probelor prelevate după import pentru a justifica utilizarea continuă a probelor prelevate într-o țară terță;
 - (d) condițiile de stocare și de transport ale produsului finit și ale probelor se verifică înainte de certificarea oricărui lot;
 - (e) documentația referitoare la lot furnizată de locul de fabricație din țara terță trebuie să fie într-un format și într-o limbă ușor de înțeles pentru importator;
 - (f) documentația relevantă privind comanda și livrarea trebuie să fie disponibilă pentru inspecție la locul de fabricație responsabil pentru certificare;
 - (g) în cazul în care loturile sunt subdivizate și cantitățile parțiale sunt importate separat, reconcilierea cantităților se verifică și se documentează. Orice discrepanță se investighează sub responsabilitatea persoanei calificate responsabile pentru certificarea lotului;
 - (h) locul de fabricație responsabil pentru certificare asigură faptul că există un program continuu care vizează stabilitatea și că au fost prelevate probe de referință și contraprobe. Programul continuu care vizează stabilitatea poate fi pus în aplicare la locul de fabricație din țara terță.
- (4) Locul de fabricație responsabil pentru certificare califică producătorul din țara terță și efectuează monitorizarea periodică, inclusiv prin audituri la fața locului, pentru a asigura conformitatea cu bunele practici de fabricație și cu termenii autorizației de comercializare.

Articolul 41

Operațiuni de reambalare

Persoana calificată dintr-un loc de fabricație care este implicat doar în operațiuni de reambalare trebuie să certifice faptul că reambalarea a fost efectuată în conformitate cu cerințele relevante privind bunele practici de fabricație.

Articolul 42

Gestionarea abaterilor neplanificate

În cazul în care a avut loc o abatere neplanificată legată de procesul de fabricație sau de metodele de control analitic, o persoană calificată poate confirma conformitatea sau poate certifica lotul numai dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:

- (a) specificațiile pentru substanțele active, excipienți, materialele de ambalare și produsul finit sunt respectate;
- (b) există o evaluare aprofundată a impactului abaterii care susține concluzia potrivit căreia evenimentul nu are un efect negativ asupra calității, a siguranței sau a eficacității produsului;
- (c) după caz, a fost evaluată necesitatea includerii lotului/loturilor afectat(e) în programul continuu care vizează stabilitatea.

CAPITOLUL IX

ACTIVITĂȚI EXTERNALIZATE

Articolul 43

Cerințe pentru activitățile externalizate

- (1) Externalizarea operațiunilor legate de fabricarea sau controlul produselor medicinale veterinare se realizează prin intermediul unui contract scris care prevede o delimitare clară a responsabilităților fiecărei părți.
- (2) Producătorul (denumit în continuare „beneficiarul contractului”) trebuie să evalueze caracterul adecvat al contractantului (denumit în continuare „acceptantul contractului”) de a desfășura activitățile externalizate.
- (3) Beneficiarul contractului asigură faptul că acceptantului contractului îi sunt transmise informații adecvate pentru desfășurarea activităților externalizate și că acceptantul contractului are cunoștință de orice problemă asociată produsului sau activității care ar putea prezenta un pericol pentru sedii, echipamente, personal, alte materiale sau alte produse.
- (4) Următoarele aspecte suplimentare se includ în contract:
 - (a) acceptantul contractului trebuie să respecte bunele practici de fabricație;
 - (b) acceptantul contractului trebuie să permită efectuarea de audituri sau inspecții de către beneficiarul contractului și de către autoritățile competente în legătură cu activitățile externalizate;
 - (c) toate evidențele referitoare la activitățile externalizate, precum și probele de referință se transferă beneficiarului contractului sau, alternativ, beneficiarului contractului i se acordă acces la ele;
 - (d) acceptantul contractului trebuie să nu subcontracteze nicio parte a activității care i-a fost încredințată pe bază de contract fără autorizația în scris a beneficiarului contractului.
- (5) Beneficiarul contractului trebuie să examineze și să evalueze evidențele și rezultatele legate de activitățile externalizate și să ia măsurile relevante, după caz.

CAPITOLUL X

DEFECTE DE CALITATE ȘI RECHEMAREA PRODUSELOR

Articolul 44

Defecte de calitate

- (1) Se instituie un sistem prin care să se asigure că toate reclamațiile referitoare la calitate, indiferent dacă sunt primite verbal sau în scris, sunt înregistrate și investigate în detaliu și că se pun în aplicare măsuri adecvate, inclusiv rechemarea produselor medicinale veterinare, după caz.
- (2) Personalul responsabil pentru gestionarea reclamațiilor referitoare la calitate și pentru investigarea defectelor de calitate trebuie să fie independent de departamentele de marketing și vânzări, cu excepția cazului în care se justifică altfel. În cazul în care persoana calificată implicată în certificarea loturilor în cauză nu participă la investigație, ea trebuie să fie informată în timp util.
- (3) Se elaborează proceduri operaționale care să descrie măsurile care trebuie luate la primirea unei reclamații referitoare la calitate. Procedurile operaționale respective trebuie să abordeze cel puțin următoarele aspecte:
 - (a) stabilirea gravității defectului de calitate;
 - (b) evaluarea riscurilor pe care le determină defectul de calitate;
 - (c) identificarea cauzelor profunde potențiale ale defectului de calitate sau, în cazul în care o astfel de cauză profundă nu poate fi stabilită, a celui mai probabil motiv;
 - (d) necesitatea unor măsuri adecvate de reducere la minimum a riscurilor;

- (e) necesitatea unor măsuri corective sau preventive;
 - (f) evaluarea impactului pe care orice acțiune de rechemare îl poate avea asupra disponibilității produsului medicinal veterinar;
 - (g) comunicările interne și externe care urmează să fie efectuate.
- (4) În cazul în care soluționarea reclamațiilor referitoare la calitate și a defectelor de calitate suspectate este gestionată la nivel central în cadrul unei organizații, rolurile și responsabilitățile respective ale părților implicate se documentează.
- (5) În cazul în care produsul medicinal veterinar este fabricat de o entitate care nu este deținătorul autorizației de comercializare, rolul și responsabilitățile producătorului, ale deținătorului autorizației de comercializare și ale oricărei alte părți terțe relevante se stabilesc în scris.
- (6) Atunci când se descoperă sau se suspectează că există un defect de calitate într-un lot, se analizează dacă este necesar să se verifice alte loturi sau, după caz, alte produse pentru a stabili dacă ele sunt, de asemenea, afectate. Se investighează loturile care pot conține porțiuni din lotul sau componentele defecte.
- (7) Investigațiile privind defectele de calitate trebuie să includă o analiză a rapoartelor anterioare privind defectele de calitate sau orice alte informații relevante care indică probleme specifice sau recurente.
- (8) În cursul unei investigații, prioritatea trebuie să fie de a se asigura că se iau măsuri adecvate de reducere la minimum a riscurilor. Toate deciziile și măsurile adoptate trebuie să reflecteze nivelul de risc și se documentează. Eficacitatea măsurilor corective și preventive puse în aplicare se monitorizează.
- (9) Defectele de calitate se raportează în timp util deținătorului autorizației de comercializare. Autoritățile competente trebuie să fie, de asemenea, informate în cazul unui defect de calitate confirmat care poate duce la rechemarea produsului sau la o restricționare anormală a aprovizionării. Nu este necesară notificarea abaterilor neplanificate, astfel cum sunt descrise la articolul 42.
- (10) Măsurile de remediere a defectelor de calitate trebuie să fie proporționale cu riscurile, iar prioritatea trebuie să fie protecția animalelor tratate și siguranța utilizatorilor. Ori de câte ori este posibil, acțiunile care trebuie întreprinse trebuie să fie discutate în prealabil cu autoritățile competente în cauză.

Articolul 45

Rechemări de produse

- (1) Se stabilesc proceduri pentru rechemarea produselor, care trebuie să includă modul în care trebuie inițiată o rechemare, persoana care trebuie informată în cazul unei rechemări (inclusiv autoritățile relevante) și modul în care trebuie tratate materialele rechemate. Rolul și sarcinile producătorului și ale deținătorului autorizației de comercializare în ceea ce privește inițierea și organizarea rechemărilor trebuie să fie stabilite în mod clar.
- (2) Trebuie să se asigure faptul că operațiunile de rechemare pot fi inițiate cu promptitudine și în orice moment. În anumite cazuri și pentru a proteja sănătatea consumatorilor sau a animalelor, poate fi necesară rechemarea produselor înainte de stabilirea cauzei profunde sau a amplorii complete a defectului de calitate.
- (3) Eficacitatea procedurii de rechemare se evaluează periodic, inclusiv în timpul programului de lucru și în afara programului de lucru. Se ia în considerare posibilitatea de a întreprinde acțiuni de rechemare simulate, iar rezultatul acestei evaluări se documentează.
- (4) Produsele rechemate se identifică și se stochează separat într-o zonă securizată în așteptarea unei decizii privind soarta lor. Evoluția procesului de rechemare se înregistrează până la încheierea procedurii de rechemare și până la emiterea unui raport final, inclusiv o reconciliere între cantitățile livrate și cele recuperate din produsele sau loturile în cauză.
- (5) Toate autoritățile competente în cauză trebuie să fie informate înainte de inițierea unei rechemări, cu excepția cazului în care sunt necesare acțiuni urgente pentru a proteja sănătatea consumatorilor sau a animalelor. Autoritățile competente trebuie să fie, de asemenea, informate în situațiile în care nu se propune nicio acțiune de rechemare pentru un lot defect, deoarece lotul a expirat.
- (6) Pe lângă rechemări, există și alte acțiuni de reducere a riscurilor care pot fi luate în considerare pentru a gestiona riscurile determinate de defectele de calitate, cum ar fi transmiterea de informații adecvate profesioniștilor din domeniul sănătății. O astfel de acțiune trebuie să fie discutată cu autoritățile competente și aprobată de acestea.

CAPITOLUL XI

DISPOZIȚII FINALE*Articolul 46***Intrare în vigoare și aplicare**

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Se aplică de la 16 iulie 2026.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 17 octombrie 2025.

Pentru Comisie

Președinta

Ursula VON DER LEYEN

ANEXA I

PRODUSE STERILE ȘI FABRICARE ASEPTICĂ

SECȚIUNEA I

DOMENIU DE APLICARE

Cerințele suplimentare stabilite în prezenta anexă se aplică fabricării de produse sterile și de produse pentru care este necesară fabricarea aseptică.

SECȚIUNEA II

PRINCIPII GENERALE

- II.1. Fabricarea produselor sterile este supusă unor cerințe speciale pentru a reduce la minimum riscurile de contaminare microbiană, cu particule și cu endotoxine/substanțe pirogene. Se iau în considerare în mod specific următoarele aspecte:
- (a) sediile, echipamentele și procesele trebuie să fie proiectate, calificate și/sau validate în mod corespunzător și, după caz, să facă obiectul unei verificări continue. Se are în vedere utilizarea unor tehnologii adecvate (de exemplu, sisteme de bariere cu acces restricționat, izolatoare, sisteme robotice, metode rapide/alternative și sisteme de monitorizare continuă) pentru a spori protecția produsului împotriva potențialelor surse externe de contaminare cu endotoxine/substanțe pirogene, cu particule și cu microbi și pentru a contribui la detectarea rapidă a contaminanților potențiali în mediu și în produs;
 - (b) personalul trebuie să aibă calificările, experiența și formarea corespunzătoare, cu accent specific pe principiile de protecție a produselor sterile;
 - (c) procesele și sistemele de monitorizare pentru fabricarea produselor sterile trebuie să fie proiectate, puse în funcțiune, calificate, monitorizate și revizuite periodic de către personal cu cunoștințe adecvate (inclusiv privind aspectele legate de procese și cunoștințele tehnice și microbiologice relevante);
 - (d) materiile prime și materialele de ambalare trebuie să fie controlate și testate în mod corespunzător pentru a se asigura că nivelul de biosarcină și de endotoxine/substanțe pirogene este adecvat pentru utilizare;
 - (e) procesele asociate cu finisarea și stocarea produselor sterile trebuie să nu compromită sterilitatea produsului. Aspectele care trebuie luate în considerare în acest sens includ integritatea recipientului și menținerea unor condiții de stocare adecvate;
 - (f) toate neconformitățile, cum ar fi rezultatele necorespunzătoare ale testelor de sterilitate, abaterile rezultatelor monitorizării mediului sau abaterile de la procedurile stabilite se investighează în mod corespunzător înainte de certificarea/eliberarea lotului. Investigația trebuie să stabilească impactul potențial asupra proceselor și asupra calității produsului și dacă orice alte procese sau loturi ar putea fi sau nu afectate. Motivul pentru includerea sau excluderea unui produs sau a unui lot din sfera de cuprindere a investigației se justifică și se înregistrează în mod clar.
- II.2. Procesele, echipamentele, sediile și activitățile de fabricație se gestionează în conformitate cu principiile de gestionare a riscurilor în materie de calitate, astfel încât să se identifice, să se evalueze și să se controleze în mod proactiv riscurile potențiale la adresa calității. Monitorizarea sau testarea nu sunt considerate suficiente – în sine – pentru a asigura sterilitatea.
- II.3. Producătorul trebuie să elaboreze o strategie de control al contaminării, care să fie pusă în aplicare în cadrul locului. Strategia de control al contaminării trebuie să vizeze evitarea contaminării prin identificarea tuturor punctelor critice de control și prin evaluarea eficacității tuturor controalelor (de proiectare, procedurale, tehnice și organizatorice) și a măsurilor de monitorizare puse în aplicare pentru gestionarea riscurilor. Eficacitatea strategiei de control al contaminării se revizuieste periodic și, după caz, se actualizează și trebuie, în plus, să conducă la îmbunătățirea continuă a metodelor de fabricație și de control.

- II.4. Deși strategia de control al contaminării include o serie de măsuri interconectate care sunt, de regulă, evaluate, controlate și monitorizate individual, eficacitatea măsurilor puse în aplicare se evaluează în ansamblu.
- II.5. Elaborarea strategiei de control al contaminării necesită cunoștințe detaliate de ordin tehnic și referitoare la procese. Sursele potențiale de contaminare pot fi atribuite fragmentelor microbiene și celulare (de exemplu, substanță pirogenă, endotoxină), precum și particulelor (de exemplu, sticlă și alte particule vizibile și subvizibile). Elementele care trebuie luate în considerare în cadrul unei strategii de control al contaminării includ, dar nu se limitează la:
- proiectarea instalațiilor și a proceselor, inclusiv documentația aferentă;
 - sedii și echipamente;
 - personal;
 - utilități;
 - controale privind materiile prime, inclusiv controale ale proceselor;
 - recipiente pentru produse și sisteme de închidere;
 - aprobarea furnizorilor de componente esențiale și a furnizorilor de servicii critice;
 - gestionarea activităților externalizate și disponibilitatea/transferul de informații critice între părți;
 - validarea proceselor, inclusiv validarea proceselor de sterilizare;
 - întreținere preventivă: întreținerea echipamentelor, a utilităților și a sediilor (întreținere planificată și neplanificată) astfel încât să se reducă la minimum riscul de contaminare;
 - curățare și dezinfectare;
 - sisteme de monitorizare, inclusiv o evaluare a fezabilității introducerii unor metode alternative solide din punct de vedere științific care să optimizeze detectarea contaminării mediului;
 - mecanisme de prevenire: analiza tendințelor, investigare detaliată, determinarea cauzelor principale, acțiuni corective și preventive și necesitatea unor instrumente de investigație cuprinzătoare;
 - îmbunătățire continuă pe baza informațiilor obținute din cele de mai sus.
- II.6. Modificările aduse sistemelor existente trebuie să fie evaluate pentru a identifica orice impact asupra strategiei de control al contaminării înainte și după punerea în aplicare.
- II.7. Producătorul trebuie să ia toate măsurile și precauțiile necesare pentru a asigura sterilitatea produselor fabricate în instalațiile sale. Nu se acordă încredere exclusivă niciunui test care vizează etapa finală a procesului sau produsul finit.

SECȚIUNEA III

SEDII

III.1. Cerințe generale

- III.1.1. Fabricarea produselor sterile se efectuează în camere curate corespunzătoare, în care intrarea se realizează prin vestiare care servesc drept sasuri pentru personal și sasuri pentru echipamente și materiale.
- III.1.2. Camerele curate și vestiarele se mențin la un standard de curățenie adecvat și trebuie să fie alimentate cu aer care a trecut prin filtre cu o eficiență adecvată. Controalele și monitorizarea trebuie să fie justificate din punct de vedere științific și să evalueze în mod eficace starea condițiilor de mediu ale camerelor curate, ale sasurilor și ale trapelor de trecere.

- III.1.3. Pentru a preveni amestecarea și contaminarea, diferitele operațiuni de preparare a componentelor, de preparare a produselor și de umplere se efectuează în baza unor măsuri tehnice și operaționale adecvate de separare în interiorul camerei curate sau al sediilor.
- III.1.4. Sistemele de bariere cu acces restricționat (RABS – *Restricted Access Barrier Systems*) ⁽¹⁾ sau izolatoarele pot reduce la minimum contaminarea microbiană asociată intervențiilor umane directe în zona critică ⁽²⁾. Prin urmare, utilizarea lor este considerată ca făcând parte din strategia de control al contaminării; utilizarea abordărilor alternative trebuie justificată.
- III.1.5. Se utilizează următoarele clase pentru camere/zonă curate:
- (a) Clasa A: pentru operațiuni cu risc mare, cum ar fi linia de procesare aseptică, zona de umplere, vasul de închidere, ambalajul primar deschis sau pentru realizarea de conexiuni aseptice sub protecția aerului primar ⁽³⁾.
Condițiile de clasă A sunt asigurate, de obicei, printr-o protecție localizată a fluxului de aer, cum ar fi stațiile de lucru cu flux de aer unidirecțional ⁽⁴⁾ din cadrul RABS sau al izolatoarelor. Menținerea fluxului de aer unidirecțional trebuie demonstrată și calificată în întreaga zonă de clasă A. Intervenția directă a operatorilor (de exemplu, fără protecție prin bariere și tehnologia portului pentru mănuși) în zona de clasă A trebuie să fie redusă la minimum.
 - (b) Clasa B: aceasta este camera curată de fundal pentru clasa A pentru prepararea și umplerea aseptică (cu excepția izolatoarelor). Diferențele de presiune a aerului se monitorizează continuu. În cazul în care se utilizează tehnologia izolatorului, pot fi luate în considerare camere curate de clasă inferioară clasei B (a se vedea secțiunea III.3.3 din prezenta anexă).
 - (c) Clasele C și D: pentru etape mai puțin critice în fabricarea produselor sterile umplute aseptice sau ca fundal pentru izolatoare. Ele pot fi utilizate, în plus, pentru prepararea/umplerea produselor sterilizate final.
- III.1.6. În camerele curate și în zonele critice, toate suprafețele expuse trebuie să fie netede, impermeabile și intacte pentru a reduce la minimum răspândirea sau acumularea de particule sau de microorganisme.
- III.1.7. Pentru a reduce acumularea de praf și pentru a facilita curățarea, trebuie să nu existe adâncituri care să fie dificil de curățat în mod eficace. Prin urmare, pervazurile, rafturile, dulapurile și echipamentele proeminente se mențin la un nivel minim. Ușile trebuie să fie proiectate astfel încât să se evite adânciturile care nu pot fi curățate. Din acest motiv, ușile glisante nu sunt, în general, de dorit.
- III.1.8. Materialele utilizate în camerele curate, atât în construcția camerei, cât și pentru articolele utilizate în cameră, trebuie să fie selectate astfel încât să se reducă la minimum generarea de particule și să se permită aplicarea repetată a agenților de curățare, a dezinfectanților și a agenților sporicizi, după caz.
- III.1.9. Plafoanele trebuie să fie proiectate și sigilate astfel încât să se prevină contaminarea din spațiul de deasupra lor.
- III.1.10. Chiuvetele și drenajele nu sunt permise în zonele din clasele A și B. În alte clase, între mașină sau chiuvetă și drenaje trebuie prevăzute sifoane. Drenajele din pardoseala camerelor curate de clasă inferioară trebuie să fie prevăzute cu sifoane sau garnituri de etanșare pentru apă concepute astfel încât să se prevină refluxul și să fie curățate, dezinfectate și întreținute periodic.

⁽¹⁾ În sensul prezentei anexe, „sistem de barieră cu acces restricționat” înseamnă un sistem care asigură un mediu închis, dar nu complet etanș, care îndeplinește condițiile definite de calitate a aerului și care utilizează o incintă cu pereți rigizi și mănuși integrate pentru a separa interiorul său de mediul înconjurător al camerei curate. Suprafețele interioare ale RABS trebuie să fie dezinfectate și decontaminate cu un agent sporicid. Operatorii trebuie să utilizeze mănuși, combinezoane, sistem/porturi de transfer rapid și alte porturi de transfer integrat pentru a efectua manipulări sau a transporta materiale în interiorul RABS. În funcție de proiectare, ușile sunt rareori deschise și numai în condiții strict predefinite.

⁽²⁾ În sensul prezentei anexe, „zonă critică” înseamnă un spațiu din zona de procesare aseptică în care produsul și suprafețele critice sunt expuse la mediu.

⁽³⁾ În sensul prezentei anexe, „aer primar” înseamnă aerul filtrat care nu a fost întrerupt înainte de a intra în contact cu produsul expus și cu suprafețele de contact ale produsului.

⁽⁴⁾ În sensul prezentei anexe, „flux de aer unidirecțional” înseamnă un flux de aer care se deplasează într-o singură direcție, într-un mod robust și uniform și cu o viteză suficientă, pentru a îndepărta în mod reproductibil particulele din zona critică de procesare sau de testare.

- III.1.11. Camerele curate trebuie să fie dotate cu o sursă de aer filtrat care să mențină o presiune pozitivă și/sau un flux de aer în raport cu mediul de fundal de clasă inferioară în toate condițiile de funcționare și care să permită spălarea eficientă a zonei. Încăperile adiacente de clase diferite trebuie să aibă o diferență de presiune a aerului de minimum 10 pascali (valoare orientativă). Se acordă o atenție deosebită protejării zonei critice.
- III.1.12. Cerințele menționate mai sus privind presiunile și rezervele de aer pot fi modificate atunci când este necesar pentru a izola anumite materiale (de exemplu, produse patogene, foarte toxice sau radioactive sau materiale virale sau bacteriene vii). Modificarea poate include sasuri care împiedică materialele periculoase să contamineze zonele înconjurătoare. În cazul în care, din motive de izolare, este necesar ca aerul să circule într-o zonă critică, sursa aerului trebuie să provină dintr-o zonă de aceeași clasă sau de clasă superioară.
- III.1.13. Decontaminarea instalațiilor [de exemplu, camerele curate și sistemele de încălzire, ventilație și aer condiționat (HVAC)] și tratarea aerului care iese dintr-o zonă curată pot fi necesare pentru unele operațiuni pe baza unei evaluări a riscurilor (de exemplu, în contextul producției care implică materiale patogene, foarte toxice sau radioactive sau materiale virale sau bacteriene vii, atunci când există un risc de răspândire în mediu sau atunci când a fost detectată contaminare).
- III.1.14. Se vizualizează modelele fluxului de aer în interiorul camerelor și zonelor curate și se demonstrează că nu există nicio intrare din zonele de clasă inferioară în zonele de clasă superioară și că aerul nu se deplasează dinspre zonele mai puțin curate (cum ar fi pardoseala), operatori sau echipamente, astfel încât contaminarea să poată fi transferată către zonele de clasă superioară. În special, se aplică următoarele:
- (a) În cazul în care este necesar un flux de aer unidirecțional, se efectuează studii de vizualizare pentru a determina conformitatea.
 - (b) În cazul în care produsele umplute și închise sunt transferate într-o cameră curată adiacentă de clasă inferioară printr-un mic punct de ieșire, studiile de vizualizare a fluxului de aer trebuie să demonstreze că aerul nu pătrunde din camerele curate de clasă inferioară în zona de clasă B.
 - (c) În cazul în care mișcarea aerului se dovedește a fi un risc de contaminare pentru zona curată sau zona critică, se pun în aplicare măsuri corective, cum ar fi îmbunătățirea proiectării.
 - (d) Studiile privind modelele fluxului de aer se efectuează atât în repaus, cât și în timpul funcționării (de exemplu, simulând intervențiile operatorului). Înregistrările video ale modelelor fluxului de aer se păstrează. Rezultatul studiilor de vizualizare a aerului se documentează și se ia în considerare în mod corespunzător la stabilirea programului instalației de monitorizare a mediului.
- III.1.15. Se instalează indicatori ai diferențelor de presiune a aerului între camerele curate și/sau între izolatoare și fundalul acestora. Punctele de referință și caracterul critic al diferențelor de presiune a aerului se abordează în cadrul strategiei de control al contaminării. Diferențele de presiune a aerului identificate ca fiind critice se monitorizează și se înregistrează în permanență. Se instalează un sistem de avertizare care să indice și să avertizeze instantaneu operatorii cu privire la orice defecțiune a alimentării cu aer sau la reducerea diferențelor de presiune a aerului (sub limitele stabilite pentru cele identificate ca fiind critice). Semnalul de avertizare nu se anulează fără o evaluare și trebuie să fie disponibilă o procedură care să descrie măsurile care trebuie luate atunci când se emite un semnal de avertizare. În cazul în care se stabilesc întârzieri ale alarmei, acestea se evaluează și se justifică. Alte diferențe de presiune a aerului se monitorizează și se înregistrează la intervale regulate.
- III.1.16. Instalațiile trebuie să fie proiectate astfel încât să permită observarea activităților de producție din afara zonelor de clasă A și B (de exemplu, prin asigurarea de ferestre sau camere video la distanță, cu o vedere completă asupra zonei și a proceselor, pentru a permite observarea și supravegherea fără intrare). Această cerință trebuie să fie pusă în aplicare atunci când se proiectează instalații noi sau în timpul renovării instalațiilor existente.

III.2. Transferul de echipamente și materiale și circulația personalului

- III.2.1. Transferul de echipamente și materiale în și din camerele curate și zonele critice reprezintă una dintre cele mai mari surse potențiale de contaminare și, prin urmare, trebuie puse în aplicare controale adecvate. În special, transferul de materiale, echipamente și componente înspre zonele de clasă A sau B se efectuează printr-un proces unidirecțional. Dacă este posibil, articolele se sterilizează și se transportă în aceste zone prin sterilizatoare cu capăt dublu (de exemplu, printr-o autoclavă cu ușă dublă sau printr-un cuptor/tunel de depirogenare) sigilate în perete. În cazul în care nu este posibilă sterilizarea la transferul articolelor, se pune în aplicare o procedură validată care îndeplinește același obiectiv de a nu introduce contaminanți (de exemplu, utilizând un proces eficace de dezinfecție în cursul transferului, sisteme de transfer rapid pentru izolatoare sau, pentru materialele gazoase sau lichide, un filtru care reține bacteriile). Îndepărtarea articolelor dinspre zonele din clasele A și B (de exemplu materiale, deșeură, probe de mediu) se efectuează printr-un proces unidirecțional separat. În cazul în care acest procedeu nu este posibil, se ia în considerare o separare în timp a deplasării (material affluent/efluent) și se aplică controale adecvate pentru a evita contaminarea potențială.
- III.2.2. Numai materialele și echipamentele care au fost incluse într-o listă aprobată, elaborată pe baza unei evaluări în timpul validării procesului de transfer, se transferă înspre zonele de clasă A sau B prin intermediul unui sas sau al unor trape de trecere. Orice articol neaprobat, care necesită transfer, se aprobă în prealabil ca excepție.
- III.2.3. Deplasarea materialelor sau a echipamentelor dintr-o zonă de clasă inferioară sau neclasificată către o zonă curată de clasă superioară trebuie să facă obiectul unei curățări și al unei dezinfectări proporționale cu riscurile. Echipamentele și materialele (destinate utilizării în zona de clasă A) se protejează atunci când trec prin zona de clasă B. Se aplică și se înregistrează măsuri adecvate de evaluare și atenuare a riscurilor, inclusiv un program specific de dezinfectare și de monitorizare aprobat de departamentul responsabil de asigurarea calității.
- III.2.4. Sasurile trebuie să fie proiectate și utilizate pentru a asigura separarea fizică și pentru a reduce la minimum contaminarea microbiană și cu particule a diferitelor zone și se utilizează pentru materialele și personalul care se deplasează între clase diferite. Ori de câte ori este posibil, sasurile utilizate pentru deplasarea personalului trebuie separate de cele utilizate pentru deplasarea materialelor. În cazul în care nu este posibil, se ia în considerare separarea în timp a deplasării (personal/material). Sasurile se suflă eficient cu aer filtrat pentru a se asigura menținerea clasei camerei curate. Etapa finală a sasului trebuie să aibă, în starea „în repaus”, aceeași clasă de curățenie (particule viabile și totale) ca cea a camerei curate la care conduce. Este de dorit să se utilizeze vestiare separate pentru intrarea în zona de clasă B și ieșirea din aceasta. În cazul în care nu este posibil, se ia în considerare separarea în timp a activităților (intrare/ieșire). În cazul în care riscul de contaminare este mare, se utilizează vestiare separate pentru intrarea în zonele de producție și ieșirea din acestea.
- III.2.5. La proiectarea sasurilor se iau în considerare următoarele aspecte:
- Sasuri pentru personal ⁽³⁾: În general, instalațiile de spălare a mâinilor se pun la dispoziție numai în prima etapă a vestiarului și nu trebuie să fie prezente în vestiarele care au acces direct la zona de clasă B.
 - Sasuri pentru materiale ⁽⁴⁾: Sasurile și trapele de trecere trebuie să fie proiectate astfel încât să protejeze mediul de clasă superioară, de exemplu prin suflare eficientă cu o sursă activă de aer filtrat.

În cazul trapelelor de trecere și al sasurilor (pentru materiale și personal), ușile de intrare și de ieșire trebuie să nu se deschidă simultan. Pentru sasurile care conduc la zone din clasele A și B, se utilizează un sistem de blocare. Pentru sasurile care conduc la zone din clasele C și D, se implementează cel puțin un sistem de avertizare vizuală și/sau sonoră. În cazul în care este necesar pentru a menține separarea zonei, se aplică un interval de întârziere între închiderea și deschiderea ușilor blocate.

⁽³⁾ În sensul prezentei anexe, „sas pentru personal” înseamnă o zonă de sporire a gradului de curățenie utilizată pentru intrarea personalului (de exemplu, de la zona de clasă D la zona de clasă C sau de la zona de clasă C la zona de clasă B).

⁽⁴⁾ În sensul prezentei anexe, „sas pentru materiale” înseamnă o zonă utilizată pentru transferul de materiale și de echipamente.

III.3. Tehnologii de protecție

III.3.1. Izolatoarele și RABS și procesele asociate trebuie să fie proiectate astfel încât să asigure protecția prin separarea mediului de clasă A de mediul din încăperea înconjurătoare. Pericolele introduse prin intrarea sau eliminarea articolelor în timpul procesării trebuie să fie reduse la minimum prin punerea în aplicare a unor tehnologii adecvate sau a unor sisteme validate.

III.3.2. Proiectarea tehnologiei și a proceselor utilizate trebuie să asigure menținerea unor condiții adecvate în zona critică pentru a proteja produsul expus în timpul operațiunilor.

(a) Cerințe pentru izolatoare:

- Proiectarea izolatoarelor deschise trebuie să asigure condiții de clasă A cu protecția aerului primar în zona critică și un flux de aer unidirecțional care trece peste produsele expuse și se îndepărtează de acestea în timpul procesării.
- Proiectarea izolatoarelor închise trebuie să asigure condiții de clasă A cu o protecție adecvată pentru produsele expuse în timpul procesării. Este posibil ca fluxul de aer să nu fie complet unidirecțional în izolatoarele închise atunci când se efectuează operațiuni simple. Cu toate acestea, trebuie ca niciun flux de aer turbulent (*) să nu sporească riscul de contaminare a produsului expus. În cazul în care liniile de procesare sunt incluse în izolatoare închise, se asigură condiții de clasă A cu protecția aerului primar în zona critică și un flux de aer unidirecțional care trece peste produsele expuse și se îndepărtează de acestea în timpul procesării.
- Izolatoarele cu presiune negativă se utilizează numai atunci când izolarea produsului este considerată esențială (de exemplu, produse radiofarmaceutice) și se aplică măsuri specializate de control al riscurilor pentru a se asigura că zona critică nu este compromisă.

(b) Cerințe pentru RABS: Proiectarea RABS trebuie să asigure condiții de clasă A cu un flux de aer unidirecțional și protecția aerului primar în zona critică. Se menține un flux de aer pozitiv dinspre zona critică spre mediul de fundal de sprijin.

III.3.3. Mediul de fundal pentru izolatoare sau RABS trebuie să asigure reducerea la minimum a riscului de transfer al contaminării.

(a) Cerințe pentru izolatoare:

- clasificarea de fundal aplicată se bazează pe o evaluare a riscurilor și se justifică în cadrul strategiei de control al contaminării. Mediul de fundal pentru izolatoarele deschise trebuie să corespundă, în general, unei clase minime C, în timp ce mediul pentru izolatoarele închise trebuie să corespundă unei clase minime D.
- Printre principalele aspecte care se iau în considerare la efectuarea evaluării riscurilor pentru strategia de control al contaminării aferente unui izolator se numără programul de biodecontaminare, nivelul de automatizare, impactul manipulării mănușilor care ar putea compromite protecția „aerului primar” din punctele critice ale procesului, impactul pierderii potențiale a integrității barierei/mănușilor, mecanismele de transfer utilizate și activități precum configurarea sau întreținerea care ar putea necesita deschiderea ușilor înainte de biodecontaminarea finală a izolatorului. În cazul în care sunt identificate riscuri suplimentare în cadrul procesului, se pune în aplicare o clasă de fundal superioară, cu excepția cazului în care există justificare corespunzătoare în strategia de control al contaminării.
- Se efectuează studii privind modelele fluxului de aer la interfețele izolatoarelor deschise pentru a demonstra absența pătrunderii aerului.

(*) În sensul prezentei anexe, „flux de aer turbulent” înseamnă aerul care nu este unidirecțional. Aerul turbulent din camerele curate trebuie să circule în camera curată prin distribuția fluxurilor mixte și să asigure menținerea unei calități acceptabile a aerului.

- (b) Cerințe pentru RABS: Mediul de fundal pentru RABS utilizat pentru procesarea aseptică corespunde unei clase minime B și se efectuează studii privind modelele fluxului de aer pentru a demonstra absența pătrunderii aerului în timpul intervențiilor, inclusiv deschiderile ușilor, dacă este cazul.

III.3.4. Materialele utilizate pentru sistemele cu mănuși (atât pentru izolatoare, cât și pentru RABS) trebuie să aibă o rezistență mecanică și chimică corespunzătoare. Frecvența înlocuirii mănușilor se definește, ca parte a strategiei de control al contaminării.

- (a) Cerințe pentru izolatoare:

- Testarea scurgerilor sistemului cu mănuși se efectuează utilizând o metodologie adecvată, având în vedere utilizarea preconizată și riscurile implicate. Testarea se efectuează la intervale definite. În general, testarea integrității mănușilor se efectuează cel puțin la începutul și la sfârșitul fiecărui lot sau al fiecărei campanii. În funcție de lungimea campaniei, poate fi necesară o testare suplimentară a integrității mănușilor.

Monitorizarea integrității mănușilor trebuie să includă o inspecție vizuală asociată fiecărei utilizări și în urma oricărei manipulări care ar putea afecta integritatea sistemului.

Pentru activitățile de procesare aseptică manuală (și anume operatorul combină, umple, plasează și/sau sigilează manual un recipient deschis cu produs steril) în care se produce o singură unitate sau un lot de dimensiuni mici, frecvența verificării integrității se poate baza pe alte criterii, cum ar fi începutul și sfârșitul fiecărei sesiuni de fabricație.

- Testarea integrității/scurgerilor sistemului izolator se efectuează la intervale definite.

- (b) Cerințe pentru RABS: Mănușile utilizate în zona de clasă A se sterilizează înainte de instalare și se sterilizează sau se biodecontaminează efectiv printr-o metodă validată înainte de fiecare campanie de fabricare. În cazul în care, în timpul funcționării, există expunere la mediul de fundal, se efectuează dezinfectarea utilizând o metodologie aprobată după fiecare expunere. Mănușile se examinează vizual la fiecare utilizare, iar testarea integrității se efectuează la intervale periodice.

III.3.5. Metodele de decontaminare (curățare și biodecontaminare și – dacă este cazul – inactivare pentru materialele biologice) se documentează în mod corespunzător. Procesul de curățare înainte de etapa de biodecontaminare este esențial, deoarece eventualele reziduuri care rămân pot inhiba eficacitatea procesului de decontaminare. Trebuie să se demonstreze că agenții de curățare și de biodecontaminare utilizați nu au un impact negativ asupra produsului fabricat în interiorul RABS sau al izolatorului.

- (a) Cerințe pentru izolatoare: Procesul de biodecontaminare a spațiului interior trebuie să fie automatizat, validat și controlat în cadrul unor parametri de ciclu definiți și să includă un agent sporicid într-o formă adecvată (de exemplu, sub formă gazoasă sau vaporizată). Mănușile se întind în mod corespunzător, cu degetele separate pentru a asigura contactul cu agentul. Metodele utilizate (curățare și biodecontaminare sporicidă) fac ca suprafețele interioare și zona critică a izolatorului să nu conțină microorganisme viabile.
- (b) Cerințe pentru RABS: Dezinfectarea sporicidă trebuie să includă aplicarea de rutină a unui agent sporicid, utilizând o metodă care a fost validată și demonstrată pentru a acoperi toate suprafețele interioare și pentru a asigura un mediu adecvat pentru procesarea aseptică.

III.4. Calificarea echipamentelor pentru camere curate și aer curat

III.4.1. Echipamentele pentru camere curate și aer curat, cum ar fi unitățile cu flux de aer unidirecțional⁽⁸⁾, RABS și izolatoarele, utilizate pentru fabricarea de produse sterile/fabricarea aseptică, trebuie să fie calificate în funcție de caracteristicile necesare ale mediului. Fiecare operațiune de fabricare necesită un nivel adecvat de curățenie a mediului în stare de funcționare, pentru a reduce la minimum riscul de contaminare a produsului sau a materialelor manipulate. În plus, se mențin niveluri adecvate de curățenie în stările „în repaus” și „în funcțiune”.

III.4.2. Echipamentele pentru camere curate și aer curat trebuie să fie calificate în conformitate cu anexa V. Prin calificarea echipamentelor pentru camere curate și aer curat, se evaluează nivelul de conformitate cu cerințele relevante ale echipamentelor clasificate pentru camere curate sau aer curat, având în vedere utilizarea preconizată⁽⁹⁾. Următoarele elemente fac parte din cerințele de calificare (în cazul în care sunt relevante pentru proiectarea/funcționarea instalației):

- testarea scurgerilor și a integrității sistemului de filtrare instalat;
- teste privind fluxul de aer – volumul și viteza;
- test privind diferența de presiune a aerului;
- testarea și vizualizarea direcției fluxului de aer;
- contaminarea microbiană a aerului și a suprafețelor;
- test de măsurare a temperaturii;
- testarea umidității relative;
- test de prelevare;
- test de etanșeitate.

III.4.3. Clasificarea camerelor curate face parte din calificarea camerei curate. Prin clasificarea camerelor curate, nivelul de curățenie a aerului este evaluat prin măsurarea concentrației totale de particule. Activitățile de clasificare trebuie să fie programate și efectuate astfel încât să se evite orice impact asupra calității procesului sau a produsului. De exemplu, clasificarea inițială se efectuează în timpul operațiunilor simulate, iar reclasificarea se efectuează în timpul operațiunilor simulate sau în timpul simulării procesului aseptice.

III.4.4. Pentru clasificarea camerelor curate, se măsoară cantitatea totală de particule mai mari sau egale cu 0,5 și 5 μm. Această măsurare se efectuează atât în repaus, cât și în operațiuni simulate, în conformitate cu limitele specificate în tabelul 1.

- Starea „în repaus” este starea în care instalarea tuturor utilităților este completă, inclusiv orice sistem HVAC funcțional, cu echipamentul principal de fabricație instalat conform specificațiilor, dar care nu funcționează și fără prezența personalului în încăpere.
- Limitele totale pentru particule indicate în tabelul 1 pentru starea „în repaus” trebuie să fie atinse după o perioadă de „curățare” la încheierea operațiunilor și a activităților de degajare/curățare a liniei. Perioada de „curățare” (valoare orientativă mai mică de 20 de minute) se determină în timpul calificării camerelor, se documentează și se respectă în procedurile de restabilire a unei stări calificate de curățenie în cazul unei întreruperi în timpul funcționării.

⁽⁸⁾ În sensul prezentei anexe, „unitate cu flux de aer unidirecțional” înseamnă un cabinet alimentat cu flux de aer unidirecțional filtrat. Conceptul este interschimbabil cu „unitate cu flux de aer laminar”.

⁽⁹⁾ Se remarcă faptul că procesul de calificare a camerelor curate este diferit de cel al monitorizării mediului.

- Starea „în funcțiune” este starea în care instalarea camerei curate este completă, sistemul HVAC este complet funcțional, echipamentul este instalat și funcționează în modul de funcționare definit de producător, cu numărul maxim de membri ai personalului prezenți care efectuează sau simulează activități operaționale de rutină.

Tabelul 1

Concentrația totală maximă admisă de particule pentru clasificare

Clasa	Limite maxime pentru numărul total de particule $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limite maxime pentru numărul total de particule $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	în repaus	în funcțiune	în repaus	în funcțiune
A	3 520	3 520	Nespecificat ⁽¹⁾	Nespecificat ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	Nespecificat ⁽¹⁾	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Nu este predefinit ⁽²⁾	29 300	Nu este predefinit ⁽²⁾

⁽¹⁾ Clasificarea care include particule de $5 \mu\text{m}$ poate fi luată în considerare, după caz, în conformitate cu strategia de control al contaminării sau cu tendințele istorice.

⁽²⁾ Pentru clasa D, limitele „în funcțiune” nu sunt predefinite. Producătorul trebuie să stabilească limitele „în funcțiune” relevante pe baza unei evaluări a riscurilor și a datelor de rutină, după caz.

- III.4.5. Pentru clasificarea camerei curate, se respectă numărul minim de locuri de prelevare de probe și poziționarea lor, astfel cum se prevede în ISO 14644 partea 1. Pentru zona de procesare aseptică și mediul de fundal (zonele de clasă A și, respectiv, de clasă B), se consideră adecvate locuri suplimentare de prelevare a probelor, având în vedere riscurile, și se evaluează toate zonele critice de procesare, cum ar fi punctul de umplere și vasele de alimentare pentru sistemul de închidere a recipientului. Locurile critice de procesare se stabilesc pe baza unei evaluări documentate a riscurilor și pe baza cunoștințelor privind procesul și operațiunile care urmează să fie efectuate în zonă.
- III.4.6. Viteza aerului suflat de sistemele cu flux de aer unidirecțional trebuie să fie justificată în mod clar în protocolul de calificare, inclusiv locul de măsurare a vitezei aerului. Viteza aerului trebuie să fie proiectată, măsurată și menținută astfel încât să se asigure că mișcarea unidirecțională adecvată a aerului asigură protecția produsului și a componentelor deschise la postul de lucru (de exemplu, în cazul în care au loc operațiuni cu risc mare și în care produsul și/sau componentele sunt expuse). Sistemele cu flux de aer unidirecțional trebuie să asigure o viteză omogenă a aerului în intervalul 0,36-0,54 m/s (valoare orientativă) la postul de lucru, cu excepția cazului în care se justifică altfel din punct de vedere științific în strategia de control al contaminării. Studiile de vizualizare a fluxului de aer se corelează cu măsurarea vitezei aerului.
- III.4.7. Nivelul de contaminare microbiană a camerelor curate se determină ca parte a calificării camerelor curate. Numărul de locuri de prelevare a probelor se bazează pe o evaluare documentată a riscurilor și pe rezultatele obținute în urma clasificării camerelor, a studiilor de vizualizare a aerului și pe cunoștințele privind procesul și operațiunile care urmează să fie efectuate în zonă. Limitele maxime pentru contaminarea microbiană în timpul calificării pentru fiecare clasă sunt indicate în tabelul 2. Calificarea include atât starea „în repaus”, cât și starea „în funcțiune”.

Tabelul 2

Nivelul maxim admis de contaminare microbiană în timpul calificării

Clasa	Probă de aer UFC ⁽¹⁾ /m ³	Plăci de prelevare pasivă (diametru 90 mm) UFC/4 ore ⁽²⁾	Plăci de prelevare prin contact (diametru 55 mm) UFC/placă
A	Nicio creștere		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(¹) În sensul prezentei anexe, „unitate formatoare de colonii” sau „UFC” înseamnă o singură colonie detectabilă care provine de la unul sau de la mai multe microorganisme. Unitățile formatoare de colonii sunt exprimate, de regulă, ca UFC per ml pentru probele de lichid, UFC per m³ pentru proba de aer și UFC per probă pentru probele prelevate în mediu solid, cum ar fi plăcile de prelevare pasivă sau prin contact.

(²) Plăcile de prelevare pasivă se expun pe durata operațiunilor și se schimbă după cum este necesar după maximum 4 ore. Timpul de expunere se bazează pe studii de prelevare și trebuie să nu permită desicarea mediilor utilizate.

Nota 1: Toate metodele indicate pentru o anumită clasă în tabel se utilizează pentru a califica zona clasei respective. În cazul în care nu se utilizează una dintre metodele tabelare sau se utilizează metode alternative, abordarea adoptată se justifică în mod corespunzător.

Nota 2: Limitele se aplică utilizând UFC în întregul document. În cazul în care se utilizează tehnologii diferite sau noi care prezintă rezultate într-un mod diferit de UFC, producătorul trebuie să justifice din punct de vedere științific limitele aplicate și, dacă este posibil, să le coreleze cu UFC.

Nota 3: Pentru calificarea îmbrăcămintei personalului se aplică limitele prevăzute pentru plăcile de prelevare prin contact și amprente de mănuși în tabelul 6.

Nota 4: Metodele de prelevare de probe trebuie să nu prezinte risc de contaminare a operațiunilor de fabricație.

III.4.8. Recalificarea camerelor curate și a echipamentelor pentru aer curat se efectuează periodic conform unor proceduri definite. Recalificarea include cel puțin următoarele:

- clasificarea camerelor curate (concentrația totală de particule);
- testarea integrității filtrelor finale;
- măsurarea debitului de aer;
- verificarea diferenței de presiune a aerului între camere;
- testarea vitezei aerului: acest test este necesar pentru zonele de umplere alimentate cu flux de aer unidirecțional (de exemplu, la umplerea produselor sterilizate final sau fundalul pentru clasa A și RABS). În cazul zonelor din clasele B, C și D, efectuarea testului de viteză a aerului se bazează pe o evaluare a riscurilor, care trebuie să fie documentată în cadrul strategiei de control al contaminării. În cele din urmă, pentru clasele cu flux de aer neunidirecțional, testul de viteză a aerului se înlocuiește cu o măsurare a testului de prelevare.

III.4.9. Intervalul maxim de timp pentru recalificarea zonelor din clasele A și B este de șase luni, în timp ce pentru zonele din clasele C și D intervalul maxim pentru recalificare este de 12 luni.

În plus, o recalificare adecvată, care constă cel puțin în testele de mai sus, se efectuează, în plus, după finalizarea unei acțiuni de remediere puse în aplicare pentru a remedia o neconformitate a echipamentelor sau a sediilor sau, după caz, după modificarea echipamentelor, a sediilor sau a proceselor. Printre exemplele de modificări care necesită recalificare se numără întreruperea mișcării aerului care afectează funcționarea instalației, o modificare a proiectării camerei curate sau a parametrilor de reglare operaționali ai sistemului HVAC sau activități de întreținere care afectează funcționarea instalației (de exemplu, schimbarea filtrelor finale).

III.5. Dezinfectare

- III.5.1. Se acordă o atenție deosebită dezinfectării camerelor curate. În mod specific, camerele curate trebuie să fie curățate și dezinfectate temeinic, în conformitate cu un program scris. Se utilizează mai multe tipuri de agenți de dezinfectare pentru a se asigura că, în cazul în care au moduri de acțiune diferite, utilizarea lor combinată este eficientă împotriva bacteriilor și a ciupercilor. Dezinfectarea trebuie să includă utilizarea periodică a unui agent sporicid. Monitorizarea pentru a evalua eficacitatea programului de dezinfectare și pentru a detecta modificările tipurilor de floră microbiană (de exemplu, organisme rezistente la regimul de dezinfectare utilizat în prezent) se efectuează în mod regulat.

Pentru ca dezinfectarea să fie eficientă este necesară curățarea prealabilă pentru a elimina contaminarea suprafețelor. În plus, în unele cazuri, se pune în aplicare un proces de curățare pentru a elimina în mod eficient reziduurile de dezinfectanți.

- III.5.2. Procesul de dezinfectare se validează. Studiile de validare trebuie să demonstreze caracterul adecvat și eficacitatea dezinfectanților în modul specific în care sunt utilizați și pe tipul de material de suprafață sau pe un material reprezentativ dacă există justificare, și trebuie să susțină perioadele de expirare a utilizabilității soluțiilor preparate.
- III.5.3. Dezinfectanții și detergenții utilizați în zonele din clasele A și B trebuie să fie sterili înainte de utilizare. Dezinfectanții utilizați în clasele C și D pot fi, de asemenea, sterili atunci când acest aspect este considerat adecvat în strategia de control al contaminării. În cazul în care dezinfectanții și detergenții sunt diluați/preparați de către fabricantul produsului steril, această procedură se realizează astfel încât să se prevină contaminarea și trebuie să se instituie o monitorizare pentru a detecta contaminarea microbiană. Diluțiile se păstrează în recipiente curățate anterior (și sterilizate, dacă este cazul) și se stochează numai în perioada definită relevantă. În cazul în care dezinfectanții și detergenții sunt furnizați „gata de utilizare”, rezultatele certificatelor de analiză sau de conformitate pot fi acceptate sub rezerva îndeplinirii cu succes a calificării corespunzătoare a vânzătorului.
- III.5.4. În cazul în care se utilizează dezinfectarea prin fumigație sau cu vapori (de exemplu, peroxid de hidrogen în fază de vapori) a camerelor curate și a suprafețelor asociate, eficacitatea agentului de fumigație și a sistemului de dispersie utilizat trebuie înțeleasă și validată.

SECȚIUNEA IV**ECHIPAMENTE**

- IV.1. Trebuie să fie disponibilă o descriere scrisă și detaliată a echipamentelor (inclusiv diagrame ale proceselor și ale instrumentelor, după caz). Ea trebuie să facă parte din pachetul inițial de calificare și să fie menținută la zi.
- IV.2. Cerințele de monitorizare a echipamentelor se stabilesc în cadrul calificării. Evenimentele de alarmă privind procesele și echipamentele trebuie să fie confirmate și evaluate pentru stabilirea tendințelor. Frecvența cu care sunt evaluate alarmele se bazează pe caracterul lor critic (alarmele critice se revizuiesc imediat).
- IV.3. Pe cât posibil, echipamentele, accesoriile și serviciile trebuie să fie proiectate și instalate astfel încât operațiunile, întreținerea și reparațiile să poată fi efectuate în afara camerei curate. În cazul în care întreținerea trebuie să fie efectuată în camera curată, iar standardele necesare de curățenie și/sau asepsie nu pot fi menținute, se iau în considerare măsuri de precauție, cum ar fi restricționarea accesului la zona de lucru pentru personalul specificat sau generarea de protocoale de lucru și proceduri de întreținere clar definite. Se iau în considerare, în plus, curățarea, dezinfectarea și monitorizarea suplimentară a mediului. Dacă este necesară sterilizarea echipamentelor, aceasta se efectuează, ori de câte ori este posibil, după reasamblarea completă.
- IV.4. Procesul de curățare se validează ca fiind capabil să elimine orice reziduuri sau fragmente care ar avea un impact negativ asupra eficacității agentului de dezinfectare utilizat și să reducă la minimum contaminarea chimică, microbiană și cu particule a produsului în timpul procesului și înainte de dezinfectare.

- IV.5. În cazul proceselor aseptice, părțile care intră în contact direct și indirect cu produsul se sterilizează. În scopul respectării acestei cerințe, „părțile care intră în contact direct cu produsul” sunt acele părți ale echipamentelor prin care trece produsul, cum ar fi pompa sau acele de umplere, în timp ce „părțile care intră în contact indirect cu produsul” sunt acele părți ale echipamentelor care nu sunt în contact cu produsul, dar care ar putea intra în contact cu alte suprafețe sterilizate care sunt esențiale pentru sterilitatea generală a produsului (de exemplu, articole sterilizate, cum ar fi ghidajele și vasele de închidere, precum și componentele sterilizate).
- IV.6. Toate echipamentele, cum ar fi sterilizatoarele, sistemele de tratare a aerului (inclusiv filtrarea aerului) și sistemele de apă trebuie să facă obiectul calificării, al monitorizării și al întreținerii planificate. La finalizarea lucrărilor de întreținere, se aprobă repunerea lor în funcțiune.
- IV.7. În cazul în care urmează să se efectueze întreținerea neplanificată a echipamentelor esențiale pentru sterilitatea produsului, se efectuează și se înregistrează o evaluare a impactului potențial asupra sterilității produsului.
- IV.8. O bandă transportoare trebuie să nu treacă printr-un perete despărțitor între o zonă de clasă A sau B și o zonă de procesare cu un grad mai mic de curățenie a aerului, cu excepția cazului în care centura în sine este sterilizată în mod continuu (de exemplu, într-un tunel de sterilizare).
- IV.9. Contoarele de particule, inclusiv tuburile de prelevare, trebuie să fie calificate. Specificațiile recomandate de producător se iau în considerare pentru diametrul tubului și razele minime de curbura. De regulă, lungimea tubului trebuie să nu depășească 1 m, cu excepția cazului în care există justificare, iar numărul de coturi trebuie redus la minimum. În scopul clasificării se utilizează contoare portabile de particule cu tuburi de prelevare scurte. În sistemele cu flux de aer unidirecțional ⁽¹⁰⁾ se utilizează capete de prelevare izocinetică. Ele trebuie să fie orientate în mod corespunzător și poziționate cât mai aproape posibil de locul critic, pentru a se asigura că probele sunt reprezentative.

SECȚIUNEA V

UTILITĂȚI

V.1. Cerințe generale

- V.1.1. Natura și amploarea controalelor aplicate sistemelor de utilități trebuie să fie proporționale cu riscul pentru calitatea produsului asociat cu utilitatea. Impactul utilității asupra calității produsului trebuie să fie determinat printr-o evaluare a riscurilor și să fie documentat în cadrul strategiei de control al contaminării.

În general, se poate considera că următoarele utilități sunt asociate cu un risc mai mare:

- utilități care sunt în contact direct cu produsul, de exemplu apă pentru spălare și clătire, gaze și abur pentru sterilizare;
- materiale de contact care vor deveni în cele din urmă parte a produsului;
- suprafețe de contact care intră în contact cu produsul;
- utilități care au un alt impact direct asupra produsului.

- V.1.2. Utilitățile trebuie să fie proiectate, instalate, calificate, exploatate, întreținute și monitorizate astfel încât să se asigure că sistemul de utilități funcționează conform așteptărilor.

- V.1.3. Rezultatele aferente parametrilor critici și atributelor critice în materie de calitate ale utilităților cu grad mare de risc trebuie să facă obiectul unei analize periodice a tendințelor pentru a se asigura constanța adecvării capacităților sistemului.

⁽¹⁰⁾ În sensul prezentei anexe, „cap de prelevare izocinetică înseamnă un cap de prelevare proiectat să perturbe aerul cât mai puțin posibil, astfel încât aceleași particule să pătrundă în duză ca și cele care ar fi trecut prin zonă dacă duza nu ar fi fost acolo [și anume situația de prelevare în care viteza medie a aerului care intră în orificiul de admisie al sondei de prelevare este aproape aceeași ($\pm 20\%$) cu viteza medie a fluxului de aer în locul respectiv].

V.1.4. Evidențele privind instalarea sistemului de utilități se păstrează pe parcursul întregului ciclu de viață al sistemului de utilități, inclusiv schițele și diagramele schematice, materialele de construcție și specificațiile sistemului. Printre informațiile importante care trebuie păstrate se numără:

- direcția de curgere a conductei, pante, diametru și lungime;
- detalii privind rezervorul și recipientul;
- supape, filtre, drenaje, puncte de prelevare și de utilizare.

V.1.5. Țevile, conductele și alte utilități trebuie să nu fie prezente în camerele curate. În cazul în care prezența lor este inevitabilă, ele se instalează astfel încât să nu creeze adâncituri, deschizături neetanșe sau suprafețe dificil de curățat. În plus, instalarea trebuie să permită curățarea și dezinfectarea suprafeței exterioare a țevelor.

V.2. **Sisteme de apă** ⁽¹¹⁾

V.2.1. Stațiile de tratare a apei și sistemele de distribuție a apei trebuie să fie proiectate, construite, instalate, puse în funcțiune, calificate, monitorizate și întreținute astfel încât să se prevină contaminarea microbiologică și să se asigure o sursă fiabilă de apă de calitate corespunzătoare. În special, se iau măsuri pentru a reduce la minimum riscul de prezență a particulelor, de contaminare/proliferare microbiană și de prezență a endotoxinelor/substanțelor pirogene (de exemplu, înclinarea țevelor pentru a asigura drenarea completă și evitarea segmentelor cu stagnare ⁽¹²⁾). În cazul în care filtrele sunt incluse în sistem, se acordă o atenție deosebită monitorizării și întreținerii lor.

V.2.2. Sistemele de apă trebuie să fie calificate și validate pentru a menține nivelurile adecvate de control fizic, chimic și microbian, luând în considerare efectul variațiilor sezoniere.

V.2.3. Debitul apei trebuie să rămână turbulent prin țevile din sistemele de distribuție a apei pentru a reduce la minimum riscul de aderență microbiană și formarea ulterioară de biopelicle. Debitul se stabilește în timpul calificării și se monitorizează în mod regulat.

V.2.4. Apa injectabilă se produce din apă care îndeplinește specificațiile definite în cursul procesului de calificare și se stochează și se distribuie astfel încât să se reducă la minimum riscul de înmulțire microbiană (de exemplu, prin circulație constantă la o temperatură mai mare de 70 °C). În plus, apa injectabilă se produce prin distilare sau printr-un proces de purificare echivalent cu distilarea, cum ar fi osmoza inversă combinată cu alte tehnici adecvate, cum ar fi electrodeionizarea (EDI), ultrafiltrarea sau nanofiltrarea.

V.2.5. În cazul în care rezervoarele de stocare a apei injectabile sunt echipate cu filtre de ventilație hidrofobe care rețin bacteriile, filtrele trebuie să nu fie o sursă de contaminare, iar integritatea filtrului trebuie testată înainte de instalare și după utilizare. Se instalează dispozitive de control pentru a preveni formarea condensului pe filtru (de exemplu, prin încălzire).

V.2.6. Pentru a reduce la minimum riscul formării de biopelicle, sterilizarea, dezinfectarea sau regenerarea sistemelor de apă se efectuează conform unui program prestabilit și, în plus, ca acțiune de remediere în urma unor rezultate în afara limitelor sau care nu corespund specificațiilor. Atunci când se utilizează substanțe chimice pentru dezinfectarea unui sistem de apă, se efectuează ulterior o procedură validată de clătire/spălare. În plus, apa se testează după dezinfectare/regenerare. Rezultatele testelor chimice se verifică înainte ca sistemul de apă să fie utilizat din nou și se verifică dacă rezultatele microbiologice/referitoare la endotoxine se încadrează în specificații înainte ca loturile fabricate cu apă din sistem să fie luate în considerare pentru certificare/eliberare.

⁽¹¹⁾ În sensul prezentei anexe, „sistem de apă” înseamnă un sistem de producere, stocare și distribuție a apei, de obicei conform cu un anumit tip de farmacopee (de exemplu, apă purificată și apă injectabilă).

⁽¹²⁾ În sensul prezentei anexe, „segment cu stagnare” înseamnă o lungime a unei țevi necirculante (în care fluidul poate rămâne static) mai mare de 3 diametre interne ale țevii.

- V.2.7. Se efectuează monitorizare chimică și microbiană continuă și periodică a sistemelor de apă pentru a se asigura că apa îndeplinește continuu cerințele din compendii. Nivelurile de alertă se stabilesc pe baza datelor inițiale privind calificarea și, ulterior, se reevaluează periodic pe baza datelor obținute în cursul recalificărilor ulterioare, al monitorizării de rutină și al investigațiilor. Se efectuează o analiză a datelor rezultate din monitorizarea continuă pentru a identifica orice tendință negativă în ceea ce privește performanța sistemului. Programele de prelevare de probe se bazează pe datele de calificare și trebuie să ia în considerare potențialele locuri de prelevare a probelor în cazul cel mai nefavorabil, asigurându-se că în fiecare zi este inclusă cel puțin o probă reprezentativă din apa utilizată pentru procesele de fabricație, precum și orice altă cerință suplimentară care ar putea fi necesară în conformitate cu strategia de control al contaminării. Pentru a se asigura obținerea periodică de probe de apă reprezentative în vederea analizării, programele de prelevare de probe trebuie să vizeze toate orificiile de ieșire și punctele de utilizare la un interval specificat.
- V.2.8. Deviațiile de la nivelul de alertă se documentează și se analizează și trebuie să implice o investigație pentru a stabili dacă deviația este un eveniment unic (izolat) sau dacă rezultatele indică o tendință negativă sau deteriorarea sistemului. Fiecare deviație de la limitele de acțiune se investighează pentru a stabili cauza (cauzele) principală (principale) probabilă (probabile) și orice impact potențial asupra calității produsului și a proceselor de fabricație.
- V.2.9. Sistemele de apă injectabilă includ sisteme de monitorizare continuă, cum ar fi conținutul total de carbon organic (COT) și conductivitatea, deoarece acestea pot oferi o mai bună indicație a performanței generale a sistemului decât prelevarea de probe instantanee. Amplasarea senzorilor se bazează pe riscuri.
- V.2.10. Apa utilizată în producție trebuie să fie conformă cu monografia actuală a farmacopeei relevante.
- V.3. **Aburul utilizat ca agent de sterilizare directă**
- V.3.1. Apa de alimentare a unui generator de abur pur (abur curat) trebuie să fie purificată în mod corespunzător. Generatoarele de abur pure trebuie să fie proiectate, calificate și exploatate astfel încât să asigure conformitatea calității aburului produs cu nivelurile chimice și de endotoxine definite.
- V.3.2. Aburul utilizat ca agent de sterilizare directă trebuie să fie de o calitate adecvată și să nu conțină aditivi la un nivel care ar putea cauza contaminarea produsului sau a echipamentului. În cazul generatoarelor care furnizează abur pur pentru sterilizarea directă a materialelor sau a suprafețelor care intră în contact cu produsul (de exemplu, încărcături poroase și dure din autoclavă), aburul condensat trebuie să îndeplinească cerințele monografiei actuale pentru apa injectabilă din farmacopeea relevantă (testarea microbiană nu este obligatorie pentru aburul condensat). În plus, trebuie să existe un program adecvat de prelevare de probe pentru a se asigura că se obține în mod regulat abur pur reprezentativ pentru analiză. Alte aspecte ale calității aburului pur utilizat pentru sterilizare se evaluează periodic în raport cu parametrii validați, inclusiv – cu excepția cazului în care se justifică altfel – gazele necondensabile, valoarea uscării (fracția de uscare) și supraîncălzirea.
- V.4. **Gaze și sisteme de vid**
- V.4.1. Gazele care vin în contact direct cu suprafețele produsului sau ale recipientului primar trebuie să fie de o calitate chimică, a particulelor și microbiană corespunzătoare. Toți parametrii relevanți, inclusiv conținutul de ulei și de apă, trebuie să fie specificați ținând seama de utilizarea și tipul gazului, de proiectarea sistemului de generare a gazelor și, după caz, să fie în conformitate cu monografia actuală din farmacopeea relevantă sau cu cerința de calitate a produsului.

- V.4.2. Gazele utilizate în procesele aseptice se filtrează printr-un filtru de sterilizare ⁽¹³⁾ (cu o dimensiune nominală a porilor de maximum 0,22 µm) la punctul de utilizare. În cazul în care filtrul este utilizat pe bază de lot (de exemplu, pentru filtrarea gazelor utilizate pentru suprapunerea produselor umplute aseptice) sau ca filtru de ventilație a recipientului produsului, rezultatele testului de integritate se revizuiesc în cadrul procesului de certificare/eliberare a lotului. Toate conductele sau tuburile de transfer care se află după filtrul de sterilizare final se sterilizează. Atunci când gazele sunt utilizate în proces, monitorizarea microbiană a gazului se efectuează periodic la punctul de utilizare.
- V.4.3. În cazul în care refluxul sistemelor de vid sau de presiune prezintă un risc potențial pentru produs, se instituie un mecanism (mecanisme) pentru a preveni refluxul atunci când sistemul de vid sau de presiune este oprit.
- V.5. **Sisteme de încălzire și de răcire și sisteme hidraulice**
- V.5.1. Echipamentele principale asociate sistemelor hidraulice, de încălzire și de răcire se amplasează, dacă este posibil, în afara camerei de umplere. Se pun în aplicare controale adecvate pentru a limita orice scurgere sau contaminare încrucișată asociată cu fluidele sistemului.
- V.5.2. Se instituie sisteme adecvate pentru a asigura detectarea oricărei scurgeri din aceste sisteme care ar putea genera un risc pentru produs (de exemplu, un sistem de indicare a scurgerilor).

SECȚIUNEA VI

PERSONAL

- VI.1. Producătorul trebuie să fie asigurat faptul că există suficient personal calificat în mod corespunzător, instruit și experimentat în fabricarea și testarea produselor sterile și în oricare dintre tehnologiile de fabricație specifice utilizate în operațiunile de fabricație ale unității.
- VI.2. În camerele curate trebuie să fie prezent doar numărul minim de membri ai personalului necesar. Se determină și se documentează numărul maxim de operatori din camerele curate. În timpul unor activități precum calificarea inițială și simularea procesului aseptice, numărul maxim de operatori care pot fi prezenți în camera curată trebuie să fie luat în considerare în mod corespunzător pentru a nu compromite asigurarea sterilității.
- VI.3. Toți membrii personalului, inclusiv cei care efectuează curățarea, întreținerea, monitorizarea și cei care au acces în camerele curate, trebuie să beneficieze de formare periodică cu privire la aspectele relevante pentru fabricarea produselor sterile/fabricarea aseptice, inclusiv cu privire la îmbrăcăminte, elementele de bază ale microbiologiei și igienei, cu un accent special pe practicile din încăperile curate, controlul contaminării, tehnicile aseptice și protecția produselor sterile (pentru operatorii care intră în camerele sterile și/sau care intervin în cele de clasă A) și la consecințele potențiale asupra animalelor tratate în cazul în care produsul nu este steril/nu îndeplinește specificațiile de calitate necesare. Nivelul de formare se bazează pe caracterul critic al funcției și pe zona în care lucrează personalul.
- VI.4. Personalul care are acces la zonele din clasele A și B trebuie să beneficieze de formare privind îmbrăcarea aseptice și comportamentul aseptice. Respectarea procedurilor referitoare la îmbrăcarea aseptice trebuie să fie confirmată printr-o evaluare înainte de a-și prelua funcțiile și să fie reevaluată periodic (cel puțin o dată pe an). Procesul de evaluare trebuie să implice atât o evaluare vizuală, cât și una microbiană [folosind puncte de monitorizare cum ar fi degetele înmănușate, antebrațele, pieptul și boneta (mască facială/frunte)].

⁽¹³⁾ În sensul prezentei anexe, „filtru de sterilizare” înseamnă un filtru care, atunci când este validat în mod corespunzător, este capabil să elimine o încărcătură microbiană definită dintr-un fluid sau gaz care produce un efluent steril. De obicei, aceste filtre au o dimensiune a porilor mai mică sau egală cu 0,22 µm.

- VI.5. Accesul nesupravegheat la zonele din clasele A și B în care se desfășoară sau se vor desfășura operațiuni aseptice trebuie să fie limitat la personalul calificat corespunzător, care a promovat testul de evaluare a purtării corecte a îmbrăcăminte și a participat la o simulare reușită a procesului aseptice.

Personalul necalificat trebuie să nu intre în camerele curate de clasă B sau de clasă A în funcțiune. Dacă este necesar, în cazuri excepționale, producătorii trebuie să stabilească proceduri scrise care să descrie procesul prin care accesul personalului necalificat poate fi permis în zonele din clasele B și A. O persoană autorizată din partea producătorului trebuie să supravegheze personalul necalificat în timpul activităților sale și să evalueze impactul acestor activități asupra curățeniei zonei. Accesul acestor persoane trebuie să fie evaluat și înregistrat.

- VI.6. Se instituie un proces de descalificare a personalului pe baza unor aspecte legate de evaluarea continuă și/sau identificarea unei tendințe negative în cadrul programului de monitorizare a personalului și/sau după implicarea într-o simulare eșuată a unui proces aseptice. Odată descalificat, îmbunătățirea pregătirii și recalificarea se finalizează înainte de a-i permite operatorului să desfășoare în continuare practici aseptice. Pentru operatorii care intră în camere curate de clasă B sau care efectuează intervenții în zone de clasă A, se recomandă ca recalificarea să includă participarea la o simulare reușită a unui proces aseptice.

- VI.7. Standardele înalte de igienă personală și de curățenie sunt esențiale. În cazul în care o boală care poate introduce un pericol microbian nejustificat este declarată de personalul relevant sau devine evidentă în alt mod, accesul în camera curată se interzice. Bolile și acțiunile care trebuie întreprinse de personal prin care se poate introduce un pericol microbian nejustificat se documentează în cadrul procedurilor relevante.

- VI.8. Personalul implicat în manipularea/procesarea materialelor de origine umană/animală sau a culturilor de microorganisme, altele decât cele utilizate în procesul de fabricație actual, sau în alte activități care pot avea un impact negativ asupra calității (de exemplu, contaminarea microbiană), trebuie să nu intre în zonele curate decât în cazul în care au fost urmate și documentate proceduri de decontaminare și de intrare eficace și clar definite.

- VI.9. Ceasurile de mână, produsele cosmetice, bijuteriile, alte obiecte personale, cum ar fi telefoanele mobile, și orice alte obiecte neesențiale, nu sunt permise în zonele curate. Dispozitivele electronice utilizate în camerele curate, de exemplu telefoanele mobile și tabletele, care sunt furnizate de producător exclusiv pentru a fi utilizate în camerele curate, pot fi acceptate dacă sunt proiectate în mod corespunzător pentru a permite curățarea și dezinfectarea în funcție de clasa în care sunt utilizate. Utilizarea și dezinfectarea acestor echipamente se includ în strategia de control al contaminării.

- VI.10. Îmbrăcarea și spălarea mâinilor în camera curată se efectuează în conformitate cu proceduri scrise concepute astfel încât să se reducă la minimum contaminarea articolelor de îmbrăcăminte în camera curată și/sau transferul de contaminanți în zonele curate.

- VI.11. Îmbrăcăminte și calitatea acesteia trebuie să fie adecvate pentru proces și pentru clasa zonei de lucru. Ea se poartă astfel încât să se protejeze produsul împotriva contaminării. În cazul în care tipul de îmbrăcăminte necesar trebuie să protejeze operatorul de produs, se asigură, în plus, faptul că protecția produsului împotriva contaminării nu este compromisă.

Îmbrăcăminte se verifică vizual în ceea ce privește curățenia și integritatea imediat înainte și după îmbrăcare. Integritatea îmbrăcăminte se verifică și la ieșire. Înainte de utilizarea articolelor de îmbrăcăminte și a acoperitoarelor pentru ochi sterilizate, se verifică dacă ele au fost supuse procesului de sterilizare, dacă se află în perioada de timp de menținere specificată și dacă ambalajul nu a fost modificat ilicit. Articolele de îmbrăcăminte reutilizabile (inclusiv acoperitoare pentru ochi) trebuie să fie înlocuite în cazul în care se identifică deteriorări sau la o frecvență stabilită, determinată în timpul studiilor de calificare. Calificarea articolelor de îmbrăcăminte trebuie să ia în considerare toate cerințele necesare pentru testarea articolelor de îmbrăcăminte, inclusiv deteriorarea articolelor de îmbrăcăminte care nu poate fi identificată doar prin inspecție vizuală.

VI.12. Mai jos este prezentată o descriere a articolelor de îmbrăcăminte necesare pentru fiecare clasă de curăţenie:

(a) Clasa B (inclusiv accesul/intervenţiile în clasa A):

- îmbrăcămintea adecvată destinată utilizării sub un costum sterilizat se poartă înainte de îmbrăcare;
- în timpul îmbrăcării hainelor sterilizate se poartă mănuşi din cauciuc sau din plastic sterilizate în mod corespunzător, nepudrate;
- articolele sterile de acoperit capul trebuie să cuprindă tot părul (inclusiv părul facial) şi, atunci când sunt separate de restul îmbrăcămintei, se introduc sub gulerul costumului steril;
- se poartă o mască facială sterilă şi acoperitoare pentru ochi sterile (de exemplu, ochelari de protecţie) pentru a acoperi şi a încadra toată pielea feţei şi pentru a preveni împrăştierea de picături şi particule;
- se poartă încălţăminte sterilizată corespunzătoare (de exemplu, huse de încălţăminte);
- capetele pantalonilor se introduc în încălţăminte, iar mânecile articolelor de îmbrăcăminte se introduc într-o pereche de mănuşi sterile purtate peste perechea purtată în timpul îmbrăcării halatului;
- îmbrăcămintea de protecţie trebuie să reducă la minimum împrăştierea de fibre sau de particule şi să reţină particulele împrăştiate de corp. Împrăştierea particulelor şi eficienţa de retenţie a particulelor pe articolele de îmbrăcăminte se evaluează în timpul calificării articolelor de îmbrăcăminte;
- articolele de îmbrăcăminte se ambalează şi se pliază astfel încât să permită operatorilor să îmbrace halatul fără a intra în contact cu suprafaţa exterioară a articolului de îmbrăcăminte şi să împiedice atingerea podelei de către articolul respectiv.

(b) Clasa C:

- părul, barba şi mustaţa trebuie să fie acoperite;
- se poartă un costum cu pantaloni, din una sau două piese, strâns la încheieturile mâinilor şi cu guler înalt, precum şi încălţăminte sau huse de încălţăminte dezinfectate în mod corespunzător; se reduce la minimum împrăştierea fibrelor şi a particulelor;
- în zonele de clasă C pot fi necesare articole de îmbrăcăminte suplimentare, inclusiv mănuşi şi mască facială, atunci când se desfăşoară activităţi care generează un risc de contaminare.

(c) Clasa D:

- părul, barba şi mustaţa trebuie să fie acoperite;
- se poartă un costum de protecţie generală şi încălţăminte sau huse de încălţăminte dezinfectate în mod corespunzător;
- se iau măsuri adecvate pentru a evita orice pătrundere a contaminanţilor din afara zonei curate;
- în zonele de clasă D pot fi necesare articole de îmbrăcăminte suplimentare, inclusiv mănuşi şi mască facială, atunci când se desfăşoară activităţi care generează un risc de contaminare.

VI.13. Îmbrăcarea în camera curată se efectuează în vestiare cu un grad adecvat de curăţenie, pentru a se asigura menţinerea curăţeniei îmbrăcămintei. Îmbrăcămintea de exterior, inclusiv şosetele (altele decât lenjeria personală), nu se introduce în vestiarele care conduc direct la zonele din clasele B şi C. În plus, înainte de intrarea în vestiare, pentru clasele B şi C se poartă costume cu pantaloni, din una sau două piese, care acoperă întreaga lungime a braţelor şi a picioarelor, precum şi şosete tehnice care acoperă picioarele. Costumele şi şosetele tehnice trebuie să nu genereze un risc de contaminare a zonei de îmbrăcare sau a proceselor.

- VI.14. Fiecare operator care intră în zonele de clasă B sau A se îmbracă la fiecare intrare cu articole de îmbrăcăminte de protecție curate și sterilizate (inclusiv acoperitoare pentru ochi și măști) de mărimi corespunzătoare. Perioada maximă în care halatul sterilizat poate fi purtat înainte de înlocuire în timpul unei ture trebuie să fie definită ca parte a calificării îmbrăcăminte.
- VI.15. Mănușile se dezinfectează în mod regulat în timpul operațiunilor. Îmbrăcămintea și mănușile se schimbă imediat în cazul în care se deteriorează și implică orice risc de contaminare a produsului.
- VI.16. Îmbrăcămintea reutilizabilă pentru zonele curate se curăță într-o spălătorie separată în mod corespunzător de operațiunile de producție, utilizându-se un proces calificat care să garanteze că îmbrăcămintea nu este deteriorată sau contaminată cu fibre sau particule în timpul procesului repetat de spălare. Spălătoriile utilizate trebuie să nu genereze un risc de contaminare sau de contaminare încrucișată. După spălare și înainte de ambalare, articolele de îmbrăcăminte trebuie să fie inspectate vizual pentru a se verifica dacă sunt deteriorate și dacă sunt curate vizual. Procesele de gestionare a articolelor de îmbrăcăminte trebuie să fie stabilite în cadrul programului de calificare a articolelor de îmbrăcăminte și să includă un număr maxim de cicluri de spălare și sterilizare.
- VI.17. Activitățile din zonele curate care nu sunt esențiale pentru procesele de producție se mențin la un nivel minim, în special atunci când sunt în desfășurare operațiuni aseptice. Pentru a evita împrăștierea excesivă a particulelor și a organismelor, deplasarea personalului trebuie să fie lentă, controlată și metodică. Operatorii care efectuează operațiuni aseptice trebuie să respecte în permanență tehnica aseptica pentru a preveni schimbările curenților de aer care pot introduce aer de calitate inferioară în zona critică. În plus, se restricționează deplasarea adiacentă zonei critice și se evită obstrucționarea traiectoriei fluxului de aer unidirecțional (aer primar).

SECȚIUNEA VII

PRODUCȚIE ȘI TEHNOLOGII SPECIFICE

VII.1. **Produse sterilizate final** ⁽¹⁴⁾

- VII.1.1. Prepararea componentelor și a materialelor se efectuează într-o cameră curată de clasă cel puțin D pentru a limita riscul de contaminare microbiană, cu endotoxine/substanțe pirogene și cu particule, astfel încât produsul să fie adecvat pentru sterilizare. Cu toate acestea, în cazul în care produsul prezintă un risc mare sau neobișnuit de contaminare microbiană (de exemplu, produsul susține în mod activ creșterea microbiană, produsul trebuie păstrat pentru perioade lungi înainte de umplere sau produsul nu este procesat în principal în recipiente închise), atunci prepararea se efectuează într-un mediu de clasă cel puțin C. Prepararea unguentelor, a cremelor, a suspensiilor și a emulsiilor se efectuează, de asemenea, într-un mediu de clasă cel puțin C înainte de sterilizarea finală.

Prin derogare de la mediul de clasă C prevăzut mai sus, în cazuri excepționale, de exemplu în cazul în care procesul de fabricație implică generarea de pulbere/praf care nu poate fi prevenită prin mijloace rezonabile, prepararea produselor care urmează să fie sterilizate final poate fi efectuată într-un mediu de clasă D. Pentru punerea în aplicare a clasei D în acest caz excepțional, producătorul trebuie să efectueze o evaluare a riscurilor și să aplice măsuri adecvate pentru a se asigura că nu există niciun impact negativ asupra calității produsului. Aceste aspecte se documentează în cadrul strategiei de control al contaminării.

- VII.1.2. Recipientele și componentele ambalajelor primare se curăță prin intermediul unor procese validate pentru a se asigura că eventuala contaminare cu particule, endotoxine/substanțe pirogene și biosarcină este controlată în mod corespunzător.

⁽¹⁴⁾ În sensul prezentei anexe, „sterilizare finală” înseamnă aplicarea unui agent de sterilizare letal sau a unor condiții de sterilizare letale unui produs în recipientul său final pentru a atinge un nivel de asigurare a sterilității prestabilit de 10^{-6} sau mai mic (de exemplu, probabilitatea teoretică de a exista un singur microorganism viabil prezent pe sau într-o unitate sterilizată este mai mică sau egală cu 1×10^{-6}).

- VII.1.3. Umplerea produselor pentru sterilizarea finală se efectuează într-un mediu de clasă cel puțin C. Cu toate acestea, în cazul în care produsul prezintă un risc neobișnuit de contaminare din mediu (de exemplu, operațiunea de umplere este lentă, recipientele au gâtul larg sau sunt expuse în mod necesar mai mult de câteva secunde înainte de închidere), produsul se umple în clasa A cu un nivel de fundal de clasă cel puțin C, cu excepția cazului în care sunt puse în aplicare măsuri suplimentare pentru a asigura absența unui impact negativ asupra calității produsului, caz în care operațiunea de umplere are loc într-un mediu de clasă – cel puțin – D.
- VII.1.4. Pentru a reduce nivelul de biosarcină și de particule înainte de umplerea recipientului cu produsul finit, procesarea soluției în vrac trebuie să includă, dacă este posibil, o etapă de filtrare cu un filtru de reținere a microorganismelor și să se stabilească un interval maxim de timp între preparare și umplere.
- VII.1.5. În tabelul 3 sunt prezentate exemple de operațiuni care trebuie efectuate în diferitele clase.

Tabelul 3

Exemple de operațiuni și de clase pentru operațiunile de preparare și procesare sterilizate final

Clasa A	Umplerea produselor atunci când există un risc neobișnuit/mare de contaminare microbiană, cu excepția cazului în care se poate justifica o clasă inferioară în conformitate cu secțiunea VII.1.3.
Clasa C	Prepararea soluțiilor atunci când există un risc neobișnuit/mare de contaminare microbiană, cu excepția cazului în care clasa D poate fi justificată în conformitate cu secțiunea VII.1.1 al doilea paragraf. Umplerea produselor (cu excepția cazului în care este necesară clasa A), cu excepția cazului în care clasa D poate fi justificată în conformitate cu secțiunea VII.1.3.
Clasa D	Pregătirea soluțiilor și a componentelor pentru umplerea ulterioară.

VII.2. Prepararea și procesarea aseptică

- VII.2.1. Procesul aseptice se documentează în cadrul strategiei de control al contaminării. În mod specific, se identifică și se evaluează riscurile asociate procesului aseptice, precum și orice cerințe asociate, și se identifică controalele corespunzătoare, inclusiv criteriile de acceptare a acestor controale, cerințele de monitorizare și revizuirea eficacității acestora. Metodele și procedurile de control al acestor riscuri trebuie să fie descrise și puse în aplicare în mod clar. Riscurile reziduale acceptate se documentează în mod formal.
- VII.2.2. Măsurile de precauție pentru reducerea la minimum a contaminării microbiene, cu endotoxine/substanțe pirogene și cu particule în unitate trebuie să fie descrise în strategia de control al contaminării și să fie puse în aplicare în timpul pregătirii mediului aseptice, în toate etapele de procesare (inclusiv etapele anterioare și ulterioare sterilizării produsului în vrac) și până când produsul este sigilat în recipientul său final. Prezența materialelor de natură să genereze particule și fibre se reduce la minimum în camerele curate.
- VII.2.3. Atunci când este posibil, se utilizează echipamente precum RABS, izolatoare sau alte sisteme pentru a reduce nevoia de intervenții critice⁽¹⁵⁾ în clasa A și pentru a reduce la minimum riscul de contaminare. Robotica și automatizarea proceselor pot fi, de asemenea, luate în considerare pentru a elimina intervențiile critice umane directe (de exemplu, tunelul cu căldură uscată, încărcarea automată în liofilizator, sterilizarea la fața locului).
- VII.2.4. În tabelul 4 sunt prezentate exemple de operațiuni care trebuie efectuate în diferitele clase de mediu.

⁽¹⁵⁾ În sensul prezentei anexe, „intervenție critică” înseamnă o intervenție în zona critică.

Tabelul 4

Exemple de operațiuni și de clase pentru operațiunile de preparare și procesare aseptică

Clasa A	— Asamblarea aseptică a echipamentelor de umplere. — Conexiuni realizate în condiții aseptice (în care sunt expuse suprafețele de contact cu produsul sterilizat) care sunt ulterioare filtrului de sterilizare final. Aceste conexiuni se sterilizează cu abur la fața locului ori de câte ori este posibil. — Combinare și amestecare aseptică. — Reaprovizionarea cu produse sterile în vrac, recipiente și sisteme de închidere. — Îndepărtarea și răcirea articolelor neprotejate (de exemplu, fără ambalaj) din sterilizatoare. — Plasarea și transportarea componentelor sterile ale ambalajului primar pe linia de umplere aseptică în timp ce nu sunt protejate. — Umplerea aseptică, sigilarea recipientelor, cum ar fi fiolele, închiderea flacoanelor, transferul flacoanelor deschise sau parțial închise. — Încărcarea unui liofilizator.
Clasa B	— Suport de fundal pentru clasa A (atunci când nu se află într-un izolator). — Transportarea sau plasarea, în timp ce sunt protejate de mediul înconjurător, a echipamentelor, a componentelor și a articolelor auxiliare pentru a fi introduse în clasa A.
Clasa C	— Prepararea soluțiilor care urmează să fie filtrate, inclusiv prelevarea de probe și eliberarea.
Clasa D	— Curățarea echipamentelor. — Manipularea componentelor, a echipamentelor și a accesoriilor după curățare. — Asamblarea sub flux de aer filtrat cu filtru HEPA a componentelor, a echipamentelor și a accesoriilor curățate înainte de sterilizare. — Asamblarea sistemelor închise și sterilizate de unică folosință cu ajutorul unor dispozitive de conectare intrinsec sterile⁽¹⁾.

(¹) În sensul prezentei anexe, „dispozitiv de conectare intrinsec steril” înseamnă un dispozitiv care reduce riscul de contaminare în timpul procesului de conectare; poate fi o sigilare mecanică sau prin fuziune.

VII.2.5. Pentru produsele în cazul cărora formula finală nu poate fi filtrată, se consideră adecvate următoarele măsuri:

- toate echipamentele care intră în contact cu produsul și cu componentele se sterilizează înainte de utilizare;
- toate materiile prime sau produsele intermediare se sterilizează și se adaugă aseptice;
- soluțiile sau produsele intermediare în vrac se sterilizează.

VII.2.6. Despachetarea, asamblarea și pregătirea echipamentelor, componentelor și articolelor auxiliare sterilizate care intră în contact direct sau indirect cu produsul se tratează ca proces aseptice și se efectuează în clasa A cu un fundal de clasă B. Configurația liniei de umplere și umplerea produsului se tratează ca un proces aseptice și se efectuează în clasa A cu un fundal de clasă B. În cazul în care se utilizează un izolator, fundalul trebuie să fie în conformitate cu secțiunea III.3.3 din prezenta anexă.

VII.2.7. Prepararea și umplerea produselor, cum ar fi unguentele, cremele, suspensiile și emulsiile, se efectuează în clasa A, cu un fundal de clasă B, atunci când produsul și componentele sunt expuse la mediu, iar produsul nu este filtrat ulterior (printr-un filtru de sterilizare) sau sterilizat final. În cazul în care se utilizează un izolator sau RABS, fundalul trebuie să fie în conformitate cu secțiunea III.3.3 din prezenta anexă.

- VII.2.8. Conexiunile aseptice se efectuează în clasa A, cu un fundal de clasă B, cu excepția cazului în care sunt sterilizate ulterior la fața locului sau efectuate cu dispozitive de conectare intrinsec sterile care reduc la minimum orice contaminare potențială din mediul imediat. Dispozitivele de conectare intrinsec sterile trebuie să fie proiectate astfel încât să reducă riscul de contaminare. În cazul în care se utilizează un izolator, fundalul trebuie să fie în conformitate cu secțiunea III.3.3 din prezenta anexă.

Conexiunile aseptice se evaluează în mod corespunzător, iar eficacitatea lor se verifică.

- VII.2.9. Manipulările aseptice (inclusiv dispozitivele de conectare neintrinsec sterile) se reduc la minimum prin utilizarea unor soluții de proiectare tehnică, cum ar fi echipamentele preasamblate și sterilizate. Ori de câte ori este posibil, țevile și echipamentele care intră în contact cu produsul trebuie să fie preasamblate și sterilizate la fața locului.

- VII.2.10. Se stabilește o listă a intervențiilor permise și calificate, atât inerente⁽¹⁶⁾, cât și corective, care pot apărea în timpul producției. Tipul de intervenții inerente și corective și modul de efectuare a acestora trebuie să fie mai întâi evaluate în conformitate cu principiile de gestionare a riscurilor în materie de calitate și cu rezultatul simulării procesului aseptice și să fie actualizate.

Intervențiile trebuie să fie atent concepute pentru a se asigura că riscul de contaminare a mediului, a procesului și a produsului este redus la minimum în mod eficace, incluzând luarea în considerare a oricărui impact asupra fluxurilor de aer și asupra suprafețelor critice⁽¹⁷⁾ și asupra produselor. Ori de câte ori este posibil, se utilizează soluții tehnice pentru a reduce la minimum incursiunea operatorilor în timpul intervenției. Se respectă în permanență tehnica aseptice, inclusiv utilizarea de instrumente sterile pentru manipulări.

Intervențiile neautorizate/necalificate se efectuează numai în circumstanțe excepționale, ținând seama în mod corespunzător de riscurile asociate intervenției, și cu autorizație din partea unității responsabile de calitate. În plus, detaliile intervenției efectuate se înregistrează, se evaluează în detaliu de către departamentul responsabil de calitate și se iau în considerare în mod corespunzător în timpul eliberării loturilor.

- VII.2.11. Intervențiile și opririle se înregistrează în evidența loturilor. Fiecare oprire a liniei sau intervenție asupra ei trebuie să fie suficient documentată în evidențele loturilor, împreună cu momentul asociat, durata evenimentului și operatorii implicați.

- VII.2.12. Durata fiecărui aspect al preparării și procesării aseptice se reduce la minimum pe cât posibil și se stabilesc durate maxime validate, inclusiv:

- timpul de menținere între curățarea, uscarea și sterilizarea echipamentelor, a componentelor și a recipientelor;
- timpul de menținere pentru echipamentele, componentele și recipientele sterilizate înainte de utilizare și în timpul umplerii/asamblării;
- timpul de menținere pentru un mediu decontaminat, cum ar fi RABS sau izolatorul înainte de utilizare;
- intervalul de timp dintre începutul preparării unui produs și sterilizarea sau filtrarea acestuia printr-un filtru care reține microorganisme (dacă este cazul), până la sfârșitul procesului de umplere aseptice. Se stabilește o perioadă maximă admisă pentru fiecare produs, ținând seama de compoziția acestuia și de metoda de stocare;
- timpul de menținere pentru produsul sterilizat înainte de umplere;
- timpul de procesare aseptice; și
- timpul de umplere.

⁽¹⁶⁾ În sensul prezentei anexe, „intervenții inerente” înseamnă intervenții care fac parte integrantă din procesul aseptice, necesare fie pentru configurare, fie pentru operarea de rutină sau monitorizare (de exemplu, asamblarea aseptice, realimentarea recipientelor, prelevarea de probe din mediu), și care sunt prevăzute în procedurile standard de operare/instrucțiunile de lucru relevante.

⁽¹⁷⁾ În sensul prezentei anexe, „suprafață critică” înseamnă o suprafață care poate veni în contact direct cu un produs sau cu recipientele sau sistemele sale de închidere sau care poate afecta în mod direct sterilitatea/absența contaminării lor.

- VII.2.13. Operațiunile aseptice (inclusiv simularea procesului aseptice) trebuie să fie monitorizate în mod regulat de către personal cu cunoștințe de specialitate specifice în domeniul procesării aseptice pentru a verifica efectuarea corectă a operațiunilor, inclusiv comportamentul operatorului în camera curată, și pentru a aborda practicile inadecvate, dacă sunt detectate.

VII.3. Activități de finalizare

- VII.3.1. Recipientele deschise ale ambalajelor primare trebuie să fie menținute în condiții de clasă A, cu fundalul adecvat pentru tehnologia descrisă în secțiunea III.3.3. În cazul flacoanelor care sunt seringi parțial etanșe sau preumplute, se aplică, de asemenea, considerațiile suplimentare prevăzute în secțiunea VII.7.6.

- VII.3.2. Recipientele finale se închid prin metode validate în mod corespunzător.

- VII.3.3. În cazul în care recipientele finale sunt închise prin fuziune, de exemplu, *Blow-Fill-Seal*, *Form-Fill-Seal*, punji parenterale de volum mic și mare, fiole din sticlă sau din plastic, parametrii și variabilele critice care afectează integritatea dispozitivului de sigilare se stabilesc și se controlează și monitorizează în mod eficace în timpul operațiunilor.

Fiolele din sticlă, unitățile *Blow-Fill-Seal* și recipientele cu volum mic (≤ 100 ml) închise prin fuziune se supun unei testări pentru a stabili integritatea lor de 100 % utilizând metode validate. În cazul recipientelor cu volum mare (> 100 ml) închise prin fuziune, o prelevare redusă de probe poate fi acceptabilă în cazul în care există justificare științifică și se bazează pe date care demonstrează coerența procesului existent și un nivel înalt de control al procesului. Inspectia vizuală nu este o metodă acceptabilă de testare a integrității.

- VII.3.4. Probele de produse pentru care se utilizează alte sisteme decât fuziunea se prelevă și li se verifică integritatea prin metode validate. Frecvența testelor se bazează pe cunoștințele și experiența referitoare la recipiente și la sistemele de închidere utilizate. Planul de prelevare a probelor trebuie să fie justificat din punct de vedere științific și să se bazeze pe informații precum managementul furnizorului, specificațiile componentelor ambalajului și cunoașterea procesului.

- VII.3.5. Recipientele sigilate sub vid se testează pentru a verifica menținerea vidului după o perioadă prestabilită corespunzătoare înainte de certificare/eliberare și în timpul perioadei de valabilitate.

- VII.3.6. Validarea integrității sistemului de închidere a recipientului trebuie să ia în considerare orice cerință de transport sau de expediere care ar putea avea un impact negativ asupra integrității recipientului (de exemplu, prin decompresie sau temperaturi extreme).

- VII.3.7. În cazul în care echipamentele utilizate pentru capsarea capacelor flacoanelor pot genera cantități mari de particule neviabile, se iau măsuri pentru a preveni contaminarea cu particule, cum ar fi amplasarea echipamentelor într-o stație separată fizic, echipată cu un sistem adecvat de extracție a aerului.

- VII.3.8. Montarea capacelor flacoanelor de produse umplute aseptice poate fi realizată sub forma unui proces aseptice folosind capace sterilizate sau a unui proces curat în afara zonei de procesare aseptice. În cazul în care se adoptă această din urmă abordare, flacoanele trebuie să fie protejate prin condiții de clasă A până în momentul în care ies din zona de procesare aseptice, iar ulterior flacoanele închise trebuie să fie protejate cu un flux de aer de clasă A ⁽¹⁸⁾ până când capacul a fost capsat. Mediul de fundal de sprijin pentru fluxul de aer de clasă A trebuie să îndeplinească cel puțin cerințele de clasă D.

În cazul în care montarea capacelor este un proces manual, ea se efectuează în condiții de clasă A, fie într-un izolator proiectat în mod corespunzător, fie în clasa A cu un fundal de clasă B.

⁽¹⁸⁾ În sensul prezentei anexe, „flux de aer de clasă A” înseamnă aerul care a trecut printr-un filtru calificat ca fiind capabil să producă aer cu o calitate a particulelor totale de clasă A, dar în cazul căruia nu există nicio cerință de a efectua o monitorizare continuă a particulelor totale sau de a respecta limitele de monitorizare viabilă de clasă A.

- VII.3.9. În cazul în care montarea capacelor unui produs umplut aseptice se efectuează ca un proces curat, cu o protecție bazată pe un flux de aer de clasă A, flacoanele cu dopuri lipsă sau deplasate se resping înainte de capsulare. Trebuie să existe în funcțiune metode automatizate și calificate în mod corespunzător pentru detectarea înălțimii dopurilor.
- VII.3.10. În cazul în care este necesară intervenția umană la stația de montare a capacelor, se utilizează măsuri tehnologice și organizatorice adecvate pentru a preveni contactul direct cu flacoanele și pentru a reduce la minimum contaminarea. RABS și izolatoarele pot fi benefice pentru asigurarea condițiilor necesare.
- VII.3.11. Toate recipientele umplute cu produse parenterale se inspectează individual pentru a depista contaminarea externă sau alte defecte. În timpul calificării se stabilește o clasificare a defectelor, inclusiv caracterul critic al acestora, pe baza riscurilor și a cunoștințelor istorice. Factorii care trebuie luați în considerare includ, dar nu se limitează la, impactul potențial al defectului asupra animalului tratat și calea de administrare. Se înființează o bază de date a defectelor care cuprinde toate tipurile cunoscute de defecte și care se utilizează pentru formarea personalului responsabil cu producția și cu asigurarea calității.

Defectele critice se identifică de la început și nu în timpul prelevării de probe și al inspecției ulterioare a recipientelor acceptabile. Orice defect critic identificat ulterior trebuie să declanșeze o investigație, deoarece indică o posibilă disfuncționalitate a procesului de inspecție inițial.

Se investighează loturile cu niveluri neobișnuite de defecte, atunci când sunt comparate cu numărul obișnuit de defecte pentru proces (pe baza datelor de rutină și a datelor privind tendințele).

- VII.3.12. Atunci când inspecțiile sunt efectuate manual, se asigură condiții adecvate și controlate de iluminare și de fundal. Ratele de inspecție trebuie să fie controlate și calificate în mod corespunzător. Operatorii care efectuează inspecția se supun calificării pentru inspecția vizuală (purând lentile de corecție, dacă acestea sunt purtate în mod normal) cel puțin o dată pe an. Calificarea se efectuează folosind probe adecvate din seturile bazei de date a defectelor producătorului și luând în considerare scenariile cele mai pesimiste (de exemplu, timpul de inspecție, viteza liniei în cazul în care produsul este transferat operatorului printr-un sistem de transport, dimensiunea recipientelor sau oboseala) și trebuie să includă, în plus, verificări ale vederii. Condițiile de lucru trebuie să fie adecvate pentru a reduce elementele de distragere a atenției și, pentru a reduce la minimum oboseala operatorului, se iau pauze frecvente cu o durată corespunzătoare.
- VII.3.13. În cazul în care se utilizează metode de inspecție automate, procesul se validează pentru a detecta defectele cunoscute (care pot afecta calitatea sau siguranța produsului). Performanța metodelor automate trebuie să fie egală sau mai bună decât metodele de inspecție manuale. Performanța echipamentelor trebuie să fie verificată folosind defecte reprezentative înainte de pornire și la intervale regulate pentru tot lotul.
- VII.3.14. Rezultatele inspecției se înregistrează, iar tipurile și numerele defectelor se analizează. Nivelurile de respingere pentru diferitele tipuri de defecte se analizează, de asemenea, pe baza principiilor statistice. Atunci când se observă tendințe negative, se evaluează impactul asupra loturilor de pe piață.

VII.4. **Sterilizare**

VII.4.1. *Cerințe generale*

- VII.4.1.1. Dacă este posibil, produsele finite se sterilizează final utilizându-se un proces de sterilizare validat și controlat, deoarece astfel se oferă o mai mare asigurare a sterilității decât un proces de filtrare sterilă validat și controlat și/sau o procesare aseptice. În cazul în care un produs nu poate fi supus sterilizării finale, se ia în considerare utilizarea unui tratament termic final de procesare post-aseptică⁽¹⁹⁾, combinat cu un proces aseptice, pentru a oferi o mai bună asigurare a sterilității.

⁽¹⁹⁾ În sensul prezentei anexe, „tratament termic final de procesare post-aseptică” înseamnă un proces termic umed final utilizat după procesarea aseptice despre care s-a demonstrat că conferă un nivel de asigurare a sterilității $\leq 10^{-6}$, dar pentru care nu sunt îndeplinite cerințele privind sterilizarea cu abur (de exemplu, $F_0 \geq 8$ min). El poate fi benefic și pentru distrugerea virusurilor care nu pot fi eliminate prin filtrare.

- VII.4.1.2. Selectarea, proiectarea și locul echipamentelor și a ciclului/programului utilizat pentru sterilizare trebuie să se bazeze pe principii și pe date științifice care demonstrează repetabilitatea și fiabilitatea procesului de sterilizare. Trebuie să fie definiți toți parametrii, iar parametrii critici trebuie să fie controlați, monitorizați și înregistrați.
- VII.4.1.3. Toate procesele de sterilizare se validează. Studiile de validare trebuie să ia în considerare compoziția produsului, condițiile de stocare și perioada maximă dintre începerea preparării unui produs sau a unui material care urmează să fie sterilizat și sterilizarea lui. Înainte de punerea în aplicare a oricărui proces de sterilizare, se validează prin măsurători fizice și, după caz, prin indicatori biologici ⁽²⁰⁾ caracterul lui adecvat pentru produs și echipamente, precum și eficacitatea lui în asigurarea în mod consecvent a condițiilor de sterilizare dorite în toate părțile fiecărui tip de încărcătură care urmează să fie procesată. Pentru o sterilizare eficace, procesul se proiectează astfel încât să se asigure că întregul produs, precum și suprafețele echipamentelor și ale componentelor, sunt supuse tratamentului necesar.
- VII.4.1.4. Se acordă o atenție deosebită atunci când metoda de sterilizare a produsului adoptată nu este descrisă în ediția actuală a farmacopeii sau atunci când este utilizată pentru un produs care nu este o soluție apoasă simplă. Dacă este posibil, metoda aleasă trebuie să fie sterilizarea termică.
- VII.4.1.5. Se stabilesc modele de încărcare validate pentru toate procesele de sterilizare, iar modelele de încărcare trebuie să facă obiectul unei revalidări periodice. Încărcăturile maxime și minime se abordează, de asemenea, în cadrul strategiei generale de validare a încărcăturii.
- VII.4.1.6. Valabilitatea procesului de sterilizare se revizuieste la intervale programate, în funcție de risc. Ciclurile de sterilizare termică se revalidează cel puțin o dată pe an pentru modelele de încărcare considerate cele mai nefavorabile. Alte modele de încărcare se validează cu o frecvență corespunzătoare, care se justifică în cadrul strategiei de control al contaminării.
- VII.4.1.7. Parametrii de funcționare de rutină trebuie să fie stabiliți și respectați pentru toate procesele de sterilizare, de exemplu parametrii fizici și modelele de încărcare.
- VII.4.1.8. Se instituie mecanisme de detectare a unui ciclu de sterilizare care nu este conform cu parametrii validați. Se investighează orice sterilizare eșuată sau orice sterilizare care se abate de la procesul validat (de exemplu, are faze mai lungi sau mai scurte, cum ar fi ciclurile de încălzire).
- VII.4.1.9. Indicatorii biologici adecvați, amplasați în locuri adecvate, trebuie să fie considerați o metodă suplimentară de sprijinire a validării procesului de sterilizare. Indicatorii biologici se depozitează și se utilizează conform instrucțiunilor producătorului. În cazul în care se utilizează indicatori biologici pentru a sprijini validarea și/sau pentru a monitoriza un proces de sterilizare (de exemplu, cu oxid de etilenă), controalele pozitive trebuie să fie testate pentru fiecare ciclu de sterilizare. În plus, în cazul în care se utilizează indicatori biologici, se iau măsuri de precauție stricte pentru a evita transferarea contaminării microbiene în procesul de fabricație sau în alte procese de testare. Rezultatele izolate ale indicatorilor biologici nu pot fi utilizate pentru a înlocui alți parametri critici și alte elemente de proiectare a procesului.
- VII.4.1.10. Fiabilitatea indicatorilor biologici este importantă. Prin urmare, furnizorii trebuie să fie calificați, iar condițiile de transport și de stocare trebuie să fie controlate pentru a se asigura că nu este compromisă calitatea lor. Înainte de utilizarea unui nou lot/unei noi serii de indicatori biologici, se verifică populația, puritatea și identitatea organismului indicator din lot/serie. Pentru alți parametri critici, de exemplu valoarea D ⁽²¹⁾, valoarea Z ⁽²²⁾, se poate utiliza, în mod normal, certificatul de lot furnizat de furnizorul calificat.

⁽²⁰⁾ În sensul prezentei anexe, „indicatori biologici” înseamnă o populație de microorganisme inoculate pe un mediu adecvat (de exemplu, soluție, recipient sau sistem de închidere) și plasate într-un sterilizator sau pe încărcături ori în încăperi pentru a determina eficacitatea ciclului de sterilizare sau dezinfectare a unui proces fizic sau chimic. Microorganismul de provocare se selectează și se validează pe baza rezistenței sale la procesul dat. Valoarea D a lotului de intrare, numărul microbiologic și puritatea definesc calitatea indicatorului biologic.

⁽²¹⁾ În sensul prezentei anexe, „valoarea D” înseamnă valoarea unui parametru de sterilizare (durată sau doză absorbită) necesară pentru a reduce numărul de organisme viabile la 10 % din numărul inițial.

⁽²²⁾ În sensul prezentei anexe, „valoarea Z” înseamnă diferența de temperatură care conduce la o modificare de 10 ori a valorii D a indicatorilor biologici.

VII.4.1.11. Produsele, echipamentele și componentele care nu au fost supuse procesului de sterilizare trebuie să fie diferențiate în mod clar de cele care au fost supuse procesului respectiv prin mijloace adecvate. Echipamentele precum coșurile sau tăvile utilizate pentru a transporta produse, alte echipamente și/sau componente trebuie să fie etichetate în mod clar (sau urmărite electronic) cu denumirea produsului și numărul lotului, indicând dacă au fost sau nu sterilizate. Indicatori precum banda autoclavei sau indicatorii de iradiere pot fi utilizați, după caz, pentru a indica dacă un lot (sau un material, o componentă, un echipament din sublot) a trecut sau nu printr-un proces de sterilizare. Se menționează faptul că acești indicatori arată doar că procesul de sterilizare a avut loc, dar nu indică sterilitatea produsului sau atingerea nivelului necesar de asigurare a sterilității.

VII.4.1.12. Evidențele privind sterilizarea trebuie să fie disponibile pentru fiecare ciclu de sterilizare. Fiecare ciclu trebuie să aibă un identificator unic. Aceste evidențe trebuie să fie revizuite și luate în considerare ca parte a procedurii de certificare/eliberare a loturilor.

VII.4.1.13. Dacă este necesar, materialele, echipamentele și componentele se sterilizează prin metode validate corespunzătoare materialului specific. Trebuie să se asigure o protecție adecvată după sterilizare pentru a preveni recontaminarea.

În cazul în care articolele sterilizate nu sunt utilizate imediat după sterilizare, ele se stocază în ambalaje sigilate în mod corespunzător și se stabilește o perioadă maximă de timp de menținere. În cazul în care există justificare, componentele care au fost ambalate cu mai multe straturi de ambalaj steril nu necesită să fie stocate într-o cameră curată dacă integritatea și configurația ambalajului steril permit dezinfectarea cu ușurință a articolelor în timpul transferului de către operatori înspre clasa A (de exemplu, prin utilizarea mai multor învelitori sterile care pot fi îndepărtate la fiecare transfer de la o clasă inferioară la o clasă superioară). În cazul în care protecția se obține prin izolare în ambalaje sigilate, procesul de ambalare respectiv trebuie să aibă loc înainte de sterilizare.

VII.4.1.14. Transferul înspre clasa A de materiale, echipamente, componente și articole auxiliare sterilizate în ambalaje sigilate se efectuează prin metode validate adecvate (de exemplu, sasuri sau trape de trecere), cu dezinfectarea corespunzătoare a exteriorului ambalajului sigilat. Utilizarea tehnologiei portului de transfer rapid ⁽²³⁾ poate fi, de asemenea, luată în considerare. Trebuie să se demonstreze că metodele utilizate controlează în mod eficace riscul potențial de contaminare a zonelor din clasele A și B și, de asemenea, că procedura de dezinfectare este eficace pentru a reduce orice contaminare de pe ambalaj la niveluri acceptabile pentru intrarea articolului în zonele din clasele B și A.

VII.4.1.15. În cazul în care materialele, echipamentele, componentele și articolele auxiliare sunt sterilizate în ambalaje sau recipiente sigilate, ambalajele se califică pentru a reduce la minimum riscul de contaminare cu particule, cu microbi, cu endotoxine/substanțe pirogene sau cu substanțe chimice și pentru a asigura compatibilitatea cu metoda de sterilizare selectată. Procesul de sigilare a ambalajelor se validează. Validarea trebuie să ia în considerare integritatea sistemului de bariere de protecție a sterilității, timpul maxim de menținere înainte de sterilizare și perioada maximă de valabilitate atribuită articolelor sterilizate. Integritatea sistemului de bariere de protecție a sterilității pentru fiecare dintre articolele sterilizate se verifică înainte de utilizare.

VII.4.1.16. Pentru materialele, echipamentele, componentele și articolele auxiliare care nu reprezintă o parte care intră în contact direct sau indirect cu produsul și care sunt necesare pentru procesarea aseptică, dar nu pot fi sterilizate, se instituie un proces eficace și validat de dezinfectare și transfer. Odată dezinfectate, aceste articole trebuie să fie protejate pentru a preveni recontaminarea. Aceste articole, precum și alte articole care reprezintă căi de contaminare potențiale, trebuie să fie incluse în programul de monitorizare a mediului.

VII.4.2. Sterilizare prin căldură

VII.4.2.1. Fiecare ciclu de sterilizare termică se înregistrează fie electronic, fie pe suport de hârtie, utilizând echipamente cu acuratețe și precizie corespunzătoare. Sistemul utilizat trebuie să dispună de dispozitive de siguranță și/sau redundanță în instrumentele sale de control și monitorizare pentru a detecta un ciclu care nu este conform cu cerințele parametrilor validați ai ciclului și pentru a întrerupe sau a respinge un astfel de ciclu (de exemplu, prin utilizarea unor sonde duplex/duble conectate la sisteme independente de control și monitorizare).

⁽²³⁾ În sensul prezentei anexe, „sistem/port de transfer rapid” înseamnă un sistem utilizat pentru transferul articolelor în RABS sau izolatoare care reduce la minimum riscul pentru zona critică. Un exemplu ar fi un recipient de transfer rapid cu un port alfa/beta.

- VII.4.2.2. Poziția sondelor de temperatură utilizate pentru control și/sau înregistrare se determină în timpul validării, ținând seama de proiectarea sistemului și în vederea înregistrării și reprezentării corecte a condițiilor ciclului de rutină. Studiile de validare trebuie să demonstreze caracterul adecvat al amplasării sondelor de control și de înregistrare ale sistemului și trebuie să includă verificarea funcției și a amplasării acestor sonde prin utilizarea unei sonde de monitorizare independente amplasate în aceeași poziție în timpul validării.
- VII.4.2.3. Întreaga încărcătură trebuie să atingă temperatura necesară înainte de începerea măsurării perioadei de sterilizare. Pentru ciclurile de sterilizare controlate prin utilizarea unei sonde de referință în încărcătură, se acordă o atenție specială asigurării faptului că temperatura sondei din încărcătură este controlată într-un interval de temperatură definit înainte de începerea ciclului.
- VII.4.2.4. După încheierea fazei de temperatură înaltă a unui ciclu de sterilizare termică se iau măsuri de precauție împotriva contaminării unei încărcături sterilizate în timpul răcirii. Orice lichid sau gaz de răcire care intră în contact cu produsul sau cu materialul sterilizat se sterilizează. Cerințele suplimentare aplicabile în cazul în care a fost autorizată eliberarea parametrilor sunt stabilite în anexa IX.
- VII.4.3. *Sterilizare termică umedă*
- VII.4.3.1. Sterilizarea termică umedă se poate realiza cu ajutorul aburului (contact direct sau indirect) sau cu alte sisteme, cum ar fi sistemele cu apă supraîncălzită (cicluri în cascadă sau de imersie), putând fi utilizate pentru recipiente care pot fi deteriorate de alte modele de cicluri (de exemplu, recipiente *Blow-Fill-Seal*, pungi de plastic).
- VII.4.3.2. Articolele care urmează să fie sterilizate, altele decât produsele în recipiente sigilate, trebuie să fie uscate și ambalate într-un sistem de bariere de protecție care să permită eliminarea aerului și pătrunderea aburului și să prevină recontaminarea după sterilizare. Toate articolele încărcate trebuie să fie uscate la scoaterea din sterilizator. Uscarea încărcăturii se confirmă prin inspecție vizuală ca parte a acceptării procesului de sterilizare.
- VII.4.3.3. În cazul ciclurilor poroase (produse dure), timpul, temperatura și presiunea se utilizează pentru a monitoriza procesul și se înregistrează. Fiecare articol sterilizat trebuie să fie inspectat pentru a detecta deteriorarea, integritatea materialului de ambalare și umiditatea la scoaterea din autoclavă. Orice articol despre care s-a constatat că nu este adecvat pentru utilizarea preconizată trebuie să fie scos din zona de fabricație și se efectuează o investigație.
- VII.4.3.4. În cazul autoclavelor capabile să efectueze cicluri de sterilizare cu vid preliminar, temperatura se înregistrează la drenajul camerei pe întreaga perioadă de sterilizare. Dacă este cazul, se pot utiliza și sondele din încărcătură, dar sistemul de control trebuie să rămână legat de validarea încărcăturii. În cazul sistemelor cu abur instalate, temperatura se înregistrează la locurile de drenare a condensatului pe întreaga perioadă de sterilizare. Validarea ciclurilor poroase trebuie să includă un calcul al timpului de echilibrare⁽²⁴⁾, al timpului de expunere, al corelației dintre presiune și temperatură și al intervalului minim/maxim de temperatură în timpul expunerii. Validarea ciclurilor fluide trebuie să includă temperatura, timpul și/sau valoarea F_0 ⁽²⁵⁾. Parametrii critici de procesare trebuie să facă obiectul unor limite definite (inclusiv toleranțe adecvate) și trebuie să fie confirmați în cadrul validării sterilizării și al criteriilor de acceptare a ciclului de rutină.
- VII.4.3.5. Testele de etanșeitate a sterilizatorului se efectuează periodic (în mod normal săptămânal) atunci când o fază de vid face parte din ciclu și când sistemul este readus – după sterilizare – la o presiune mai mică decât mediul din jurul sterilizatorului.

(²⁴) În sensul prezentei anexe, „timp de echilibrare” înseamnă timpul scurs între atingerea temperaturii de sterilizare la punctul de măsurare de referință și atingerea temperaturii de sterilizare la toate punctele din încărcătură.

(²⁵) În sensul prezentei anexe, „valoarea F_0 ” înseamnă letalitatea exprimată în minute la temperatura de referință furnizată de proces încărcăturii de sterilizare, în raport cu microorganismele care dețin valoarea z teoretică relevantă.

- VII.4.3.6. Atunci când procesul de sterilizare include purjarea aerului (de exemplu, încărcături poroase în autoclavă, camere de liofilizare), trebuie să existe o asigurare adecvată a eliminării aerului înainte și în timpul sterilizării. Pentru autoclave, acest procedeu trebuie să includă un ciclu de testare a eliminării aerului (efectuat în mod normal zilnic) sau utilizarea unui sistem de detectare a aerului. Încărcăturile care urmează să fie sterilizate trebuie să fie proiectate astfel încât să permită eliminarea eficace a aerului și să fie cu drenare liberă pentru a preveni acumularea de condens.
- VII.4.3.7. Deformarea și deteriorarea recipientelor care nu sunt rigide și care sunt sterilizate final, cum ar fi recipientele produse prin tehnologiile *Blow-Fill-Seal* sau *Form-Fill-Seal*, trebuie să fie prevenite prin proiectare și control adecvat al ciclului (de exemplu, fixarea presiunii corecte, a ratelor de încălzire și răcire și a modelelor de încărcare).
- VII.4.3.8. În cazul în care pentru sterilizare se utilizează sisteme cu abur utilizat la fața locului (de exemplu, pentru conducte fixe, recipiente și camere de liofilizare), sistemul trebuie să fie proiectat și validat în mod corespunzător pentru a se asigura că toate părțile sistemului sunt supuse tratamentului necesar. Sistemul trebuie să fie monitorizat în ceea ce privește temperatura, presiunea și timpul în locurile corespunzătoare în timpul utilizării de rutină, pentru a se asigura că toate zonele sunt sterilizate în mod eficace și reproductibil. În timpul validării inițiale și de rutină, se demonstrează că aceste locuri sunt reprezentative pentru locurile care se încălzesc cel mai lent și că sunt corelate cu ele. Odată ce un sistem a fost sterilizat cu abur la fața locului, el trebuie să rămână integru și, în cazul în care operațiunile relevante impun, trebuie să fie menținut la presiune pozitivă sau să fie echipat în alt mod cu un filtru de ventilație sterilizant înainte de utilizare.
- VII.4.3.9. În ciclurile de încărcare a fluidelor în care apa supraîncălzită este utilizată ca mediu de transfer termic, apa încălzită ajunge în mod constant la toate punctele de contact necesare. Studiile inițiale de calificare trebuie să includă cartografierea temperaturii întregii încărcături. Echipamentele trebuie să facă obiectul unor verificări de rutină pentru a se asigura că duzele (prin care se introduce apa) nu sunt blocate, iar drenajele rămân libere de resturi.
- VII.4.3.10. Validarea sterilizării încărcăturilor de fluide într-o autoclavă cu apă supraîncălzită trebuie să includă cartografierea temperaturii întregii încărcături și studii privind pătrunderea căldurii și reproductibilitatea. Toate părțile încărcăturii trebuie să se încălzească uniform și să atingă temperatura dorită în perioada specificată. Sondele de monitorizare a temperaturii de rutină se corelează cu pozițiile cele mai nefavorabile identificate în cursul procesului de calificare.
- VII.4.4. *Sterilizare termică uscată*
- VII.4.4.1. Sterilizarea termică uscată utilizează aer sau gaz la temperaturi înalte pentru sterilizarea unui produs sau a unui articol. Acest procedeu este utilizat în special pentru eliminarea termică a contaminanților rezistenți, greu de eliminat din punct de vedere termic, cum ar fi endotoxinele/substanțele pirogene. Combinația de timp și temperatură la care sunt expuse produsul, componentele sau echipamentele trebuie să producă un nivel adecvat și reproductibil de letalitate și/sau inactivare/eliminare a endotoxinelor/substanțelor pirogene atunci când este utilizată în mod curent în limitele stabilite. Procesul poate fi realizat într-un cuptor sau într-un proces continuu în tunel, de exemplu pentru sterilizarea și depirogenarea recipientelor din sticlă.
- VII.4.4.2. Tunelurile de sterilizare/depirogenare termică uscată se configurează astfel încât fluxul de aer să protejeze integritatea și performanța zonei de sterilizare de clasă A prin menținerea unor diferențe de presiune și a unui flux de aer adecvate prin tunel. Se evaluează profilurile diferențelor de presiune a aerului. Impactul oricărei modificări a fluxului de aer se evaluează pentru a se asigura menținerea profilului de încălzire. Toată cantitatea de aer furnizată în tunel trebuie să treacă prin cel puțin un filtru HEPA și se efectuează teste periodice (cel puțin de două ori pe an) pentru a demonstra integritatea filtrului de aer. În plus, orice parte a tunelului care intră în contact cu componente sterilizate se sterilizează sau se dezinfectează în mod corespunzător.

Parametrii critici ai procesului care trebuie abordați în timpul validării și/sau al procesării de rutină includ, dar nu se limitează la:

- viteza benzii sau timpul de acționare în zona de sterilizare;
- temperatură – temperaturi minime și maxime;

- pătrunderea căldurii în material/articol;
 - distribuția/uniformitatea căldurii;
 - fluxurile de aer determinate de profilurile diferențelor de presiune a aerului corelate cu studiile privind distribuția și pătrunderea căldurii.
- VII.4.4.3. Atunci când se utilizează un proces termic ca parte a procesului de depirogenare pentru orice componentă sau echipament/material care intră în contact cu produsul, se efectuează studii de validare pentru a demonstra că procesul asigură o valoare F_h ⁽²⁶⁾ adecvată și că are ca rezultat o reducere minimă de $3 \log_{10}$ a concentrației de endotoxine. În cazul în care această valoare este atinsă, nu există nicio cerință suplimentară pentru a demonstra sterilizarea.
- VII.4.4.4. În timpul validării, se utilizează recipiente în care s-a adăugat endotoxină și se efectuează o reconciliere completă. Recipientele trebuie să fie reprezentative pentru materialele procesate în mod normal (în ceea ce privește compoziția materialelor de ambalare, porozitatea, dimensiunile, volumul nominal). Se demonstrează, în plus, cuantificarea endotoxinelor și eficiența recuperării.
- VII.4.4.5. Cuptoarele cu căldură uscată sunt utilizate, de regulă, pentru sterilizarea sau depirogenarea componentelor ambalajelor primare, a materialelor de start sau a substanțelor active, dar pot fi utilizate pentru alte procese. Ele trebuie să fie menținute la o presiune pozitivă în raport cu zonele curate de clasă inferioară pe tot parcursul procesului de sterilizare și de păstrare post-sterilizare, cu excepția cazului în care integritatea ambalajului este menținută. Întregul volum de aer care intră în cuptor trebuie să treacă printr-un filtru HEPA. Parametrii critici ai procesului care trebuie luați în considerare la calificare și/sau la procesarea de rutină includ, dar nu se limitează la:
- temperatură;
 - perioada/timpul de expunere;
 - presiunea camerei (pentru menținerea suprapresiunii);
 - viteza aerului;
 - calitatea aerului în cuptor;
 - pătrunderea căldurii în material/articol (puncte cu încălzire lentă);
 - distribuția/uniformitatea căldurii;
 - modelul de încărcare și configurația articolelor care urmează să fie sterilizate/depirogenate, inclusiv încărcăturile minime și maxime.
- VII.4.5. *Sterilizare prin radiații*
- VII.4.5.1. Sterilizarea prin radiații este utilizată în principal pentru sterilizarea materialelor și a produselor sensibile la căldură. Radiațiile ultraviolete nu reprezintă o metodă acceptabilă de sterilizare. Cerințele specifice referitoare la utilizarea sterilizării cu radiații ionizante sunt stabilite în anexa VII.
- VII.4.5.2. Procedurile de validare trebuie să garanteze că sunt luate în considerare efectele variației densității produsului și a ambalajelor.
- VII.4.6. *Sterilizare cu oxid de etilenă*
- VII.4.6.1. Această metodă se utilizează numai atunci când nu este posibilă nicio altă metodă. În timpul validării procesului, trebuie să se demonstreze că nu există niciun efect dăunător asupra produsului și că condițiile și timpul acordat pentru degazare sunt adecvate pentru a obține o reducere a oricărei cantități de gaz rezidual de oxid de etilenă și a produșilor de reacție până la limite acceptabile definite pentru produsul sau materialul respectiv.

⁽²⁶⁾ În sensul prezentei anexe, „valoarea F_h ” înseamnă letalitatea exprimată în timp echivalent în minute la temperatura de referință furnizată de proces încălzirii de sterilizare, în raport cu microorganismele care dețin valoarea z teoretică relevantă.

- VII.4.6.2. Contactul direct între gaz și cele microbiene este esențial. Prin urmare, se iau măsuri de precauție pentru a se evita prezența organismelor care sunt probabil incluse în materiale precum cristalele sau proteinele uscate. Natura, porozitatea și cantitatea materialelor de ambalare pot afecta, de asemenea, în mod semnificativ procesul.
- VII.4.6.3. Înainte de expunerea la gaz, materialele trebuie să fie aduse în echilibru cu umiditatea și temperatura impuse de proces. În cazul în care se utilizează abur pentru a condiționa încărcătura pentru sterilizare, el trebuie să fie de o calitate corespunzătoare. Timpul necesar pentru această operațiune se ia în considerare în raport cu necesitatea de a reduce la minimum timpul înainte de sterilizare.
- VII.4.6.4. Fiecare ciclu de sterilizare trebuie să fie monitorizat cu ajutorul unor indicatori biologici adecvați, utilizând un număr corespunzător de unități de testare distribuite în întreaga încărcătură în locuri definite care s-au dovedit a fi locurile cele mai nefavorabile în timpul validării.
- VII.4.6.5. Parametrii critici ai procesului care trebuie luați în considerare în cadrul validării procesului de sterilizare și al monitorizării de rutină includ, dar nu se limitează la:
- concentrația gazului de oxid de etilenă;
 - presiunea;
 - cantitatea de gaz de oxid de etilenă utilizată;
 - umiditatea relativă;
 - temperatură;
 - timpul de expunere.
- VII.4.6.6. După sterilizare, încărcătura trebuie să fie aerată pentru a permite gazului de oxid de etilenă și/sau produșilor săi de reacție să se desoarbă din produsul ambalat până la niveluri prestabilite. Aerarea poate avea loc într-o cameră de sterilizare și/sau într-o cameră de aerare sau încăpere de aerare separată. Faza de aerare se validează în cadrul validării procesului global de sterilizare cu oxid de etilenă.
- VII.4.7. *Sterilizarea prin filtrare a produselor care nu pot fi sterilizate în recipientul lor final*
- VII.4.7.1 Soluțiile sau lichidele care nu pot fi sterilizate în recipientul lor final se sterilizează prin filtrare printr-un filtru de sterilizare steril (cu o dimensiune nominală a porilor de maximum 0,22 μm care a fost validată în mod corespunzător pentru a obține un filtrat steril) și apoi se introduc aseptice într-un recipient sterilizat anterior. Selectarea filtrului utilizat trebuie să garanteze că el este compatibil cu produsul și în conformitate cu autorizația de comercializare.
- VII.4.7.2. În timpul procesului de fabricație se pot utiliza prefiltre de reducere a biosarcinii și/sau filtre de sterilizare adecvate în mai multe puncte pentru a asigura o biosarcină mică și controlată a lichidului înainte de filtrul de sterilizare final. Având în vedere riscurile suplimentare potențiale ale unui proces de filtrare sterilă, în comparație cu alte procese de sterilizare, o filtrare suplimentară printr-un filtru de sterilizare steril, cât mai aproape posibil de punctul de umplere, trebuie să fie luată în considerare ca parte dintr-o strategie globală de control al contaminării.
- VII.4.7.3. Selectarea componentelor pentru sistemul de filtrare și interconectarea și dispunerea lor în cadrul sistemului de filtrare, inclusiv a prefiltrelor, se bazează pe atributele critice în materie de calitate ale produsului, se justifică și se documentează. Sistemul de filtrare trebuie să reducă la minimum generarea de fibre și particule, să nu cauzeze sau să nu contribuie la niveluri inacceptabile de impurități sau să nu prezinte caracteristici care să modifice în alt mod calitatea sau eficacitatea produsului. În mod similar, caracteristicile filtrului trebuie să fie compatibile cu fluidul și să nu fie afectate negativ de produsul care urmează să fie filtrat. Se evaluează adsorbția componentelor produsului și extracția/percolarea componentelor filtrului.
- VII.4.7.4. Sistemul de filtrare trebuie să fie proiectat astfel încât:
- să permită funcționarea în cadrul parametrilor de proces validați;
 - să mențină sterilitatea filtratului;

- să reducă la minimum numărul de conexiuni aseptice necesare între filtrul de sterilizare final și umplerea finală a produsului;
- să permită efectuarea procedurilor de curățare în funcție de necesități;
- să permită efectuarea, după caz, a procedurilor de sterilizare, inclusiv sterilizarea la fața locului;
- să permită testarea integrității la fața locului a filtrului de sterilizare final de 0,22 μm, de preferință ca sistem închis, atât înainte, cât și după filtrare, după caz. Metodele de testare a integrității la fața locului trebuie să fie utilizate, de preferință, pentru a evita orice impact negativ asupra calității produsului.

VII.4.7.5. Filtrarea sterilă a lichidelor se validează în conformitate cu cerințele relevante din farmacopee. Validarea poate fi grupată în funcție de diferitele concentrații sau variații ale unui produs, dar se realizează în condițiile cele mai defavorabile. Justificarea grupării se justifică și documentează.

VII.4.7.6. Ori de câte ori este posibil în timpul validării filtrului, produsul care urmează să fie filtrat se utilizează pentru testarea retenției bacteriene⁽²⁷⁾ a filtrului de sterilizare. În cazul în care produsul care urmează să fie filtrat nu este adecvat pentru a fi utilizat în vederea testării retenției bacteriene, se justifică utilizarea în cadrul testului a unui produs surrogat adecvat. Organismul de provocare utilizat în testul de retenție bacteriană trebuie să fie, de asemenea, justificat.

VII.4.7.7. Parametrii de filtrare care trebuie luați în considerare și stabiliți în timpul validării includ, dar nu se limitează la:

- (a) Fluidul de umezire utilizat pentru testarea integrității filtrului:
 - se bazează pe recomandarea producătorului filtrului sau pe fluidul care urmează să fie filtrat. Se stabilește specificația corespunzătoare a valorii testului de integritate;
 - în cazul în care sistemul este spălat sau integritatea este testată *in situ* cu un alt fluid decât produsul, se iau măsuri adecvate pentru a evita orice efect dăunător asupra calității produsului.
- (b) Condițiile procesului de filtrare, inclusiv:
 - timpul de menținere a fluidului înainte de filtrare și efectul asupra biosarcinii;
 - condiționarea filtrului, cu fluid dacă este necesar;
 - timpul maxim de filtrare/timpul total în care filtrul este în contact cu fluidul;
 - presiunea maximă de funcționare;
 - debitul;
 - volumul maxim de filtrare;
 - temperatură;
 - timpul necesar pentru filtrarea unui volum cunoscut de soluție în vrac și diferența de presiune care trebuie utilizată în filtru.

⁽²⁷⁾ În sensul prezentei anexe, „testarea retenției bacteriene” înseamnă un test efectuat pentru a valida faptul că un filtru poate elimina bacteriile dintr-un gaz sau lichid. Testul se efectuează de obicei cu ajutorul unui organism standard, cum ar fi *Brevundimonas diminuta*, la o concentrație minimă de 10⁷ unități formatoare de colonii/cm².

- VII.4.7.8. Se pun în aplicare controale de rutină ale proceselor pentru a asigura respectarea parametrilor de filtrare validați. Rezultatele parametrilor critici ai procesului se includ în evidența lotului, inclusiv – dar fără a se limita la – timpul minim necesar pentru filtrarea unui volum cunoscut de soluție în vrac și diferența de presiune din filtru. Orice diferență semnificativă față de parametri critici în timpul fabricației se documentează și se investighează.
- VII.4.7.9. Integritatea ansamblului de filtre sterilizate se verifică prin testarea integrității înainte de utilizare (test de integritate post-sterilizare înainte de utilizare sau PUPSIT), pentru a verifica deteriorarea și pierderea integrității cauzate de pregătirea filtrului înainte de utilizare. Cu toate acestea, se recunoaște faptul că este posibil ca PUPSIT să nu fie întotdeauna posibil după sterilizare din cauza constrângerilor legate de proces (de exemplu, filtrarea unor volume foarte mici de soluție). În aceste cazuri, se poate adopta o abordare alternativă, cu condiția să se fi efectuat o evaluare aprofundată a riscurilor și să se asigure conformitatea prin punerea în aplicare a unor controale adecvate pentru a atenua orice risc al unui sistem de filtrare neintegral.

Punctele care trebuie luate în considerare în cadrul unei astfel de evaluări a riscurilor includ, dar nu se limitează la:

- cunoașterea aprofundată și controlul procesului de sterilizare a filtrului pentru a se asigura că potențialul de deteriorare a filtrului este redus la minimum;
- cunoașterea aprofundată și controlul lanțului de aprovizionare, inclusiv al instalațiilor de sterilizare contractuale, al condițiilor de transport definite și al ambalajului filtrului sterilizat (pentru a preveni deteriorarea filtrului în timpul transportului și depozitării);
- cunoștințe aprofundate despre proces, cum ar fi tipul specific de produs, inclusiv încărcătura de particule și dacă există vreun risc de impact asupra valorilor de integritate a filtrului (cum ar fi potențialul de a modifica valorile de testare a integrității și, prin urmare, de a preveni detectarea unui filtru neintegral în timpul unui test de integritate a filtrului după utilizare), precum și punerea în aplicare a etapelor de prefiltrare sau de procesare înainte de filtrul de sterilizare final care ar elimina încărcătura de particule înainte de filtrarea sterilă.

În plus, un filtru de sterilizare care este utilizat pentru sterilizarea unui fluid trebuie să fie supus unui test de integritate nedistructiv după utilizare, înainte de scoaterea filtrului din carcasa sa. Procesul de testare a integrității se validează, iar rezultatele testelor se corelează cu capacitatea de retenție microbiană a filtrului stabilită în timpul validării. Printre exemplele de teste utilizate se numără testele *bubble point* (presiunea la care la care apar bule), *diffusive flow* (fluxul difuzat), de pătrunderea apei sau de menținere a presiunii.

- VII.4.7.10. Integritatea filtrelor critice de ventilație de gaze și de aer sterile (care sunt direct legate de sterilitatea produsului) se verifică prin testare după utilizare, filtrul rămânând în ansamblul sau carcasa filtrului.
- VII.4.7.11. Integritatea filtrelor necritice de ventilație de gaze și de aer se confirmă și se înregistrează la intervale corespunzătoare. În cazul în care filtrele de gaze sunt instalate perioade îndelungate, testarea integrității se efectuează la instalare și înainte de înlocuire. Durata maximă de utilizare se specifică și se monitorizează în funcție de risc (de exemplu, luând în considerare numărul maxim de utilizări și ciclurile de tratament termic/sterilizare permise, după caz).
- VII.4.7.12. În cazul filtrării gazelor, se evită umezirea sau udarea neintenționată a filtrului sau a echipamentului de filtrare.
- VII.4.7.13. În cazul în care procesul de filtrare în vederea sterilizării a fost validat ca un sistem constând în mai multe filtre pentru a obține sterilitatea pentru un anumit fluid, sistemul de filtrare este considerat a fi o singură unitate de sterilizare și toate filtrele din cadrul sistemului trebuie să treacă în mod satisfăcător testele de integritate după utilizare.
- VII.4.7.14. Într-un sistem de filtrare redundant (în care un al doilea filtru de sterilizare redundant este prezent ca rezervă, dar procesul de sterilizare este validat ca necesitând un singur filtru), se efectuează un test de integritate după utilizarea filtrului de sterilizare primar și, dacă se demonstrează că este integral, nu este necesar un test de integritate după utilizare a filtrului redundant (de rezervă). Cu toate acestea, în cazul unui eșec al testului de integritate după utilizarea filtrului primar, se efectuează un test de integritate după utilizarea filtrului secundar (redundant), împreună cu o investigație și o evaluare a riscurilor pentru a determina motivul eșecului testului filtrului primar.

- VII.4.7.15. Probele de biosarcină se prelevă din produsul în vrac și imediat înainte de filtrarea sterilă finală. În cazul în care se utilizează o configurație de filtrare redundantă, probele se prelevă înainte de primul filtru. Procedurile de prelevare a probelor trebuie să fie concepute astfel încât să nu se introducă contaminanți.
- VII.4.7.16. Filtrele pentru sterilizarea lichidelor se elimină după procesarea unui singur lot, iar același filtru nu se utilizează continuu mai mult de o zi lucrătoare, cu excepția cazului în care o astfel de utilizare a fost validată.
- VII.4.7.17. În cazul în care fabricarea în campanie a unui produs a fost justificată în mod corespunzător în strategia de control al contaminării și validată, producătorul:
- (a) evaluează și documentează riscurile asociate duratei de utilizare a filtrului pentru procesul de filtrare sterilă pentru un anumit fluid;
 - (b) efectuează și documentează studii de validare și calificare eficace pentru a demonstra că durata de utilizare a filtrului pentru un anumit proces de filtrare sterilă și pentru un anumit fluid nu compromite performanța filtrului de sterilizare final sau calitatea filtratului;
 - (c) documentează durata maximă validată de utilizare a filtrului și pune în aplicare controale pentru a se asigura că filtrele nu sunt utilizate după expirarea duratei maxime validate. Se păstrează o evidență a acestor controale;
 - (d) pune în aplicare controale pentru a se asigura că filtrele contaminate cu reziduuri de fluid sau de agent de curățare sau considerate defecte în alt mod sunt retrase de la utilizare.
- VII.5. **Form-Fill-Seal** ⁽²⁸⁾
- VII.5.1. Utilajele *Form-Fill-Seal* utilizate pentru produsele sterilizate final respectă cerințele de mediu stabilite în secțiunea VII.1.3 din prezenta anexă, în timp ce utilajele *Form-Fill-Seal* utilizate la fabricarea aseptică respectă cerințele de mediu stabilite în tabelul 4 din prezenta anexă.
- VII.5.2. Contaminarea foliilor de ambalare utilizate în timpul procesului *Form-Fill-Seal* trebuie să fie redusă la minimum prin punerea în aplicare a unor controale adecvate privind componentele, furnizarea și manipularea. Având în vedere caracterul critic al foliilor de ambalare, se pun în aplicare proceduri pentru a se asigura că foliile furnizate respectă specificațiile definite și au calitatea corespunzătoare, inclusiv grosimea și rezistența materialului, contaminarea microbiană și cu particule, integritatea informațiilor tipărite și proiectarea ambalajului, după caz. Frecvența prelevării de probe, biosarcina și, după caz, nivelul de endotoxine/substanțe pirogene ale foliilor de ambalare și ale componentelor asociate trebuie să fie abordate în cadrul strategiei de control al contaminării.
- VII.5.3. Funcționarea echipamentelor, inclusiv procesele de configurare, umplere, sigilare și tăiere, se evaluează astfel încât parametrii critici ai procesului să poată fi identificați, validați, controlați și monitorizați în mod corespunzător.
- VII.5.4. Orice gaze care intră în contact cu produsul (de exemplu, cele utilizate pentru umplerea recipientului sau pentru a fi suprapuse produsului) se filtrează în mod corespunzător, cât mai aproape posibil de punctul de utilizare. Calitatea gazelor utilizate și eficacitatea sistemelor de filtrare a gazelor se verifică, de asemenea, periodic, în conformitate cu secțiunea V.4 din prezenta anexă.
- VII.5.5. Controalele care trebuie identificate în timpul calificării proceselor *Form-Fill-Seal*, care fac parte din strategia de control al contaminării, includ, dar nu se limitează la:
- determinarea limitelor zonei critice;
 - monitorizarea și controalele de mediu atât ale utilajului, cât și ale fundalului în care este amplasat;

⁽²⁸⁾ În sensul prezentei anexe, „Form-Fill-Seal” înseamnă un proces automat de umplere, utilizat de obicei pentru produse sterilizate final, care construiește recipientul primar dintr-o rolă plată continuă de folie de ambalare, umplând simultan recipientul format cu produs și sigilând recipientele umplute în cadrul unui proces continuu. Procesele *Form-Fill-Seal* pot utiliza un sistem cu o singură bandă (în care o singură rolă plată de folie este înfășurată în jurul ei însăși pentru a forma o cavitate) sau un sistem cu două benzi (în care două role plate de folie sunt reunite pentru a forma o cavitate), adesea cu ajutorul unor matrițe cu vid sau al unor gaze presurizate. Cavitatea formată este umplută, sigilată și tăiată în secțiuni. Foliile constau, de regulă, într-un material polimeric, o folie acoperită cu polimer sau alt material adecvat.

- cerințe privind îmbrăcarea personalului;
 - testarea integrității liniilor de umplere cu produs și a sistemelor de filtrare (după caz);
 - durata lotului sau a campaniei de umplere;
 - controlul foliilor de ambalare, inclusiv orice cerințe privind decontaminarea sau sterilizarea foliilor;
 - curățarea la fața locului și sterilizarea la fața locului a echipamentelor, în măsura în care este necesar;
 - funcționarea utilajelor, setările și gestionarea alarmelor (după caz).
- VII.5.6. Parametrii critici ai procesului pentru *Form-Fill-Seal* se stabilesc în timpul calificării echipamentelor și includ, dar nu se limitează la:
- setări pentru dimensiuni uniforme ale ambalajului și tăiere în conformitate cu parametrii validați;
 - stabilirea, menținerea și monitorizarea temperaturilor de formare validate (inclusiv preîncălzirea și răcirea), a timpilor de formare și a presiunilor, după caz;
 - stabilirea, menținerea și monitorizarea temperaturilor de sigilare validate, a uniformității temperaturii de sigilare la nivelul dispozitivului de sigilare, a timpilor și a presiunilor de sigilare, după caz;
 - temperatura mediului și a produsului;
 - testarea rezistenței și uniformității dispozitivului de sigilare al ambalajului specifică loturilor;
 - setări pentru volume de umplere, viteze și uniformitate corecte;
 - setări pentru orice tipărire suplimentară (codificare a loturilor), embosare sau debosare pentru a se asigura că integritatea unității nu este compromisă;
 - metode și parametri pentru testarea integrității recipientelor umplute.
- VII.5.7. În timpul producției, se pun în aplicare proceduri adecvate pentru verificarea, monitorizarea și înregistrarea parametrilor critici ai procesului *Form-Fill-Seal* și a funcționării echipamentelor.
- VII.5.8. Procedurile operaționale trebuie să descrie modul în care sunt detectate și rectificate problemele legate de formare și sigilare. Unitățile respinse sau problemele legate de sigilare se înregistrează și se investighează.
- VII.5.9. Procedurile de întreținere adecvate se stabilesc pe baza riscurilor și trebuie să includă planuri de întreținere și inspecție a utilajelor esențiale pentru eficacitatea sigilării unităților. Orice problemă identificată care indică o potențială problemă în materie de calitate a produsului se documentează și se investighează.
- VII.6. **Blow-Fill-Seal** ⁽²⁹⁾
- VII.6.1. Echipamentele *Blow-Fill-Seal* utilizate pentru fabricarea de produse sterilizate final se instalează într-un mediu de clasă cel puțin D. Condițiile de la punctul de umplere trebuie să respecte cerințele de mediu stabilite în secțiunea VII.1.3 din prezenta anexă.

⁽²⁹⁾ În sensul prezentei anexe, „Blow-Fill-Seal” înseamnă o tehnologie prin care recipientele sunt formate din granule termoplastice, umplute cu produs și apoi sigilate printr-o operațiune continuă, integrată și automată. Cele mai frecvente două tipuri de utilaje *Blow-Fill-Seal* sunt tipul *Shuttle* (cu tăierea tubului „parison”) și tipul *Rotary* (tub „parison” închis).

- VII.6.2. În cazul în care pentru procesarea aseptică se utilizează echipamente *Blow-Fill-Seal*, se aplică următoarele cerințe:
- (a) În cazul echipamentelor de tip *Shuttle* utilizate pentru umplerea aseptică, tubul „parison” ⁽³⁰⁾ este deschis mediului și, prin urmare, zonele în care au loc extrudarea tubului „parison”, formarea prin suflare și sigilarea trebuie să îndeplinească condițiile de clasă A în zonele critice. În plus, mediul de umplere trebuie să fie proiectat și menținut astfel încât să îndeplinească condițiile de clasă A pentru limitele particulelor viabile și totale, atât în repaus, cât și în funcțiune.
 - (b) În cazul echipamentelor de tip *Rotary* utilizate pentru umplerea aseptică, tubul „parison” este, în general, închis mediului odată format și, prin urmare, mediul de umplere în cadrul tubului „parison” trebuie să fie proiectat și menținut astfel încât să îndeplinească condițiile de clasă A pentru limitele particulelor viabile și totale, atât în repaus, cât și în funcțiune.
 - (c) Echipamentele se instalează cel puțin într-un mediu de clasă C, cu condiția să se utilizeze îmbrăcăminte de clasă A/B. Monitorizarea microbiologică (inclusiv stabilirea limitelor și a frecvențelor aplicate) a operatorilor care poartă îmbrăcăminte de clasă A/B într-o zonă de clasă C se efectuează în conformitate cu principiile de gestionare a riscurilor.
- VII.6.3. Din cauza generării de particule rezultate din extrudarea și tăierea polimerilor în timpul funcționării și din cauza dimensiunii restrictive a zonelor critice de umplere ale echipamentelor *Blow-Fill-Seal*, nu este necesară monitorizarea în cursul funcționării a numărului total al particulelor pentru echipamente. Cu toate acestea, trebuie să fie disponibile date care să demonstreze că proiectarea echipamentelor asigură faptul că zonele critice ale mediului procesului de umplere îndeplinesc condițiile de clasă A în cursul funcționării.
- VII.6.4. Monitorizarea viabilă din punctul de vedere al mediului a proceselor *Blow-Fill-Seal* trebuie să fie bazată pe riscuri și în conformitate cu secțiunea VIII din prezenta anexă. Se efectuează o monitorizare viabilă în cursul funcționării pe întreaga durată a procesării critice, inclusiv în cursul asamblării echipamentelor, cu excepția echipamentelor de tip *Rotary*, pentru care monitorizarea zonei critice de umplere nu este posibilă.
- VII.6.5. Programul de control și de monitorizare a mediului trebuie să ia în considerare piesele mobile și traiectoriile complexe ale fluxului de aer generate de procesul *Blow-Fill-Seal*, precum și efectul producțiilor mari de căldură ale procesului (de exemplu, prin utilizarea studiilor de vizualizare a fluxului de aer și/sau a altor studii echivalente). Programele de monitorizare a mediului trebuie să ia în considerare, de asemenea, factori precum configurația filtrelor de aer, integritatea filtrelor de aer, integritatea sistemelor de răcire, proiectarea și calificarea echipamentelor.
- VII.6.6. Aerul sau alte gaze care intră în contact cu suprafețele critice ale recipientului în timpul extrudării, formării sau sigilării recipientului turnat trebuie să fie supuse unei filtrări corespunzătoare. Calitatea gazului utilizat și eficacitatea sistemelor de filtrare a gazului se verifică periodic în conformitate cu secțiunea V.4 din prezenta anexă.
- VII.6.7. Contaminarea microbiană și cu particule a granulelor polimerice se previne prin proiectarea, controlul și întreținerea corespunzătoare a sistemelor de stocare, eșantionare și distribuție a granulelor polimerice.
- VII.6.8. Se validează capacitatea sistemului de extrudare de a asigura un nivel adecvat de sterilitate pentru recipientul turnat. Frecvența prelevării de probe, biosarcina și, după caz, nivelul de endotoxine/substanțe pirogene ale polimerului brut trebuie să fie definite și controlate.
- VII.6.9. Intervențiile care necesită încetarea umplerii și/sau a extrudării, a turnării și a sigilării și, dacă este necesar, resterilizarea utilajului de umplere trebuie să fie clar definite și descrise în procedura de umplere și incluse în simularea procesului aseptice, după caz.

⁽³⁰⁾ În sensul prezentei anexe, prin tub „parison” se înțelege tubul de polimer extrudat de utilajul *Blow-Fill-Seal* din care se formează recipientele.

VII.6.10. Controalele identificate în timpul calificării echipamentelor *Blow-Fill-Seal* trebuie să fie în conformitate cu strategia de control al contaminării locului. Aspectele care trebuie luate în considerare includ, dar nu se limitează la:

- determinarea limitelor zonei critice;
- monitorizarea și controalele de mediu atât ale utilajului, cât și ale fundalului în care este amplasat;
- cerințe privind îmbrăcarea personalului;
- testarea integrității liniilor de umplere cu produs și a sistemelor de filtrare (după caz);
- durata lotului sau a campaniei de umplere;
- controlul granulelor polimerice, inclusiv sistemele de distribuție și temperaturile critice de extrudare;
- curățarea la fața locului și sterilizarea la fața locului a echipamentelor, în măsura în care este necesar;
- funcționarea utilajelor, setările și gestionarea alarmelor (după caz).

VII.6.11. Parametrii critici ai procesului pentru echipamentele *Blow-Fill-Seal* se stabilesc în timpul calificării echipamentelor și trebuie să includă, dar fără a se limita la:

- curățarea la fața locului și sterilizarea la fața locului a conductelor pentru produse și a acelor de umplere (mandrine);
- stabilirea, menținerea și monitorizarea parametrilor de extrudare, inclusiv temperatura, viteza și setările gurii extruderului la grosimea tubului „parison”;
- stabilirea, menținerea și monitorizarea temperaturilor de turnare, inclusiv a ratei de răcire, dacă este necesar pentru stabilitatea produsului;
- pregătirea și sterilizarea componentelor auxiliare adăugate la unitatea turnată, de exemplu capace de sticle;
- controlul mediului, curățarea, sterilizarea și monitorizarea zonelor critice de extrudare, transfer și umplere, după caz;
- testarea grosimii peretelui ambalajului, specifică loturilor, în punctele critice ale recipientului;
- setări pentru volume de umplere, viteze și uniformitate corecte;
- setări pentru orice tipărire suplimentară (codificare a loturilor), embosare sau debosare pentru a se asigura că integritatea și calitatea unității nu sunt compromise;
- metode și parametri pentru testarea integrității de 100 % a tuturor recipientelor umplute;
- setări pentru dispozitive de tăiere sau de perforare utilizate pentru a îndepărta deșeurile de plastic din jurul unităților umplute (îndepărtarea bavurii).

VII.6.12. În timpul producției se pun în aplicare proceduri adecvate pentru verificarea, monitorizarea și înregistrarea parametrilor critici ai procesului *Blow-Fill-Seal* și a funcționării echipamentelor.

VII.6.13. Procedurile operaționale trebuie să descrie modul în care sunt detectate și rectificate problemele legate de suflare, formare și sigilare. Unitățile respinse sau problemele legate de sigilare se înregistrează și se investighează.

- VII.6.14. În cazul în care procesul *Blow-Fill-Seal* include adăugarea de componente la recipientele turnate (de exemplu, adăugarea de capace la flacoane parenterale cu volum mare), aceste componente se decontaminează în mod corespunzător și se adaugă la proces printr-un proces curat și controlat. În acest sens, se aplică următoarele:
- (a) În cazul proceselor aseptice, adăugarea de componente se efectuează în condiții de clasă A, pentru a asigura sterilitatea suprafețelor critice, utilizând componente presterilizate.
 - (b) Pentru produsele sterilizate final, validarea proceselor de sterilizare finală trebuie să asigure sterilitatea tuturor căilor de acces critic ale produsului între componentă și recipientul turnat, inclusiv a zonelor care nu sunt udate în timpul sterilizării.
 - (c) Se stabilesc și se validează proceduri de testare pentru a se asigura sigilarea eficace a componentelor și a recipientelor turnate.
- VII.6.15. Se stabilesc proceduri de întreținere adecvate pe baza riscurilor, inclusiv planuri de întreținere și inspecție pentru elementele esențiale pentru sigilarea, integritatea și sterilitatea unității.
- VII.6.16. Matrițele utilizate pentru a forma recipiente sunt considerate echipamente critice. Prin urmare, orice schimbare sau modificare a matrițelor necesită o evaluare a integrității recipientului produsului finit și, după caz, având în vedere rezultatul evaluării, se susține prin validare. Orice problemă identificată care indică o potențială problemă în materie de calitate a produsului se documentează și se investighează.
- VII.7. **Liofilizare** ⁽³¹⁾
- VII.7.1. Liofilizarea este o etapă critică a procesului și toate activitățile care pot afecta sterilitatea produsului sau a materialului trebuie să fie considerate extinderi ale procesării aseptice. În special, echipamentele de liofilizare și procesele aferente trebuie să fie proiectate astfel încât să se asigure că sterilitatea produsului sau a materialului este menținută în timpul liofilizării prin prevenirea contaminării microbiene și cu particule între umplerea produselor pentru liofilizare și finalizarea procesului de liofilizare. Măsurile de control trebuie să facă parte din strategia de control al contaminării.
- VII.7.2. Sterilizarea liofilizatorului și a oricărui echipament asociat (de exemplu, tăvi, inele de susținere a flacoanelor) se validează, iar timpul de menținere între ciclul de sterilizare și utilizare se verifică în mod corespunzător în timpul simulării procesului aseptice. Liofilizatorul se sterilizează în mod regulat, pe baza proiectării sistemului. În plus, resterilizarea se efectuează după întreținere sau curățare. Liofilizatoarele sterilizate și orice echipament asociat se protejează împotriva contaminării după sterilizare.
- VII.7.3. Liofilizatoarele și toate zonele asociate de transfer și de încărcare/descărcare a produselor trebuie să fie proiectate astfel încât să reducă la minimum, pe cât posibil, intervenția operatorului. Frecvența sterilizării liofilizatoarelor se stabilește pe baza proiectului și a riscurilor legate de contaminarea sistemului în timpul utilizării. Liofilizatoarele care sunt încărcate sau descărcate manual fără separare tehnologică cu barieră se sterilizează înainte de fiecare încărcare. În cazul liofilizatoarelor încărcate și descărcate prin sisteme automate sau protejate prin sisteme cu bariere închise, frecvența sterilizării se justifică și se documentează în cadrul strategiei de control al contaminării.
- VII.7.4. Integritatea liofilizatorului trebuie să fie menținută după sterilizare și în timpul liofilizării. Filtrul utilizat pentru a menține integritatea liofilizatorului se sterilizează înainte de fiecare utilizare a sistemului, iar rezultatele testelor de integritate trebuie să facă parte din certificarea/eliberarea loturilor. În plus, se documentează frecvența testelor de integritate a vidului/etanșeității camerei și se specifică și se verifică scurgerea maximă admisă de aer în liofilizator la începutul fiecărui ciclu.

⁽³¹⁾ În sensul prezentei anexe, „liofilizare” înseamnă un proces de uscare fizico-chimică conceput pentru a elimina solvenții, prin sublimare, atât din sistemele apoase, cât și din cele neapoase, în principal pentru a obține stabilitatea produsului sau a materialului. Liofilizarea este sinonimă cu termenul de uscare prin congelare.

- VII.7.5. Tăvile de liofilizare se verifică periodic pentru a se asigura că nu sunt deformate sau deteriorate.
- VII.7.6. Punctele care trebuie luate în considerare pentru proiectarea încărcării (și a descărcării, în cazul în care materialul liofilizat este încă nesigilat și expus) includ, dar nu se limitează la:
- modelul de încărcare în liofilizator se specifică și se documentează;
 - transferul recipientelor parțial închise către un liofilizator trebuie să aibă loc în orice moment în condiții de clasă A și se manipulează astfel încât să se reducă la minimum intervenția directă a operatorului. Se utilizează tehnologii precum sistemele de transport sau sistemele de transfer portabile (de exemplu, cărucioare de transfer cu aer curat, stații de lucru portabile cu flux de aer unidirecțional) pentru a asigura menținerea curățeniei sistemului utilizat pentru transferul recipientelor parțial închise. În mod alternativ, în cazul în care validarea permite, se pot utiliza tăvi închise în clasa A și care nu sunt redeschise în timp ce se află în zona de clasă B pentru a proteja flacoanele parțial închise (de exemplu, cutii închise în mod corespunzător);
 - modelele fluxului de aer trebuie să nu fie afectate negativ de dispozitivele de transport și de ventilarea zonei de încărcare;
 - recipientele nesigilate (cum ar fi flacoanele închise parțial) trebuie să fie menținute în condiții de clasă A și, în mod normal, să fie separate de operatori prin intermediul unei tehnologii cu bariere fizice sau prin orice alte măsuri adecvate;
 - în cazul în care așezarea dopurilor nu este finalizată înainte de deschiderea camerei liofilizatorului, produsul scos din liofilizator trebuie să rămână în condiții de clasă A în timpul manipulării ulterioare;
 - instrumentele utilizate în timpul încărcării și descărcării liofilizatorului (de exemplu, tăvi, pungi, dispozitive de plasare, pensete) trebuie să fie sterile.
- VII.8. **Sisteme închise**
- VII.8.1. Utilizarea sistemelor închise poate reduce riscul de contaminare microbiană, chimică și cu particule din mediul adiacent. Sistemele închise trebuie să fie proiectate astfel încât să se reducă necesitatea manipulărilor manuale și riscurile asociate.
- VII.8.2. Este esențial să se asigure sterilitatea tuturor suprafețelor de contact cu produsul ale sistemelor închise utilizate pentru procesarea aseptică. Prin urmare, proiectarea și selectarea oricărui sistem închis utilizat pentru procesarea aseptică trebuie să asigure menținerea sterilității. Conectarea echipamentelor sterile (de exemplu, tuburi/conducte) utilizate după filtrul de sterilizare final se realizează aseptice (de exemplu, prin dispozitive de conectare intrinsec sterile).
- VII.8.3. Se pun în aplicare măsuri adecvate pentru a asigura integritatea componentelor utilizate în conexiunile aseptice. Mijloacele prin care se realizează acest obiectiv trebuie să fie determinate și abordate în strategia de control al contaminării. În special, se iau în considerare teste adecvate de integritate a sistemului atunci când există riscul de compromitere a sterilității produsului. Evaluarea furnizorului trebuie să includă colectarea datelor referitoare la modurile potențiale de defectare care pot duce la o pierdere a sterilității sistemului.
- VII.8.4. Mediul de fundal în care sunt amplasate sistemele închise se determină ținând seama de proiectarea sistemului și de procesele realizate. Pentru procesarea aseptică și în cazul în care există riscul ca integritatea sistemului să fie compromisă, sistemul trebuie să fie amplasat în clasa A. Dacă se poate demonstra că sistemul rămâne integru la fiecare utilizare (de exemplu, prin testarea și/sau monitorizarea presiunii), se poate utiliza o zonă cu o clasificare inferioară. Orice transfer între zone clasificate trebuie să fie evaluat în detaliu în conformitate cu secțiunea III.2 din prezenta anexă. Atunci când sistemul închis se deschide (de exemplu, pentru întreținerea unei linii de fabricație în vrac), această operațiune se efectuează într-o zonă clasificată corespunzătoare materialelor (de exemplu, clasa C pentru procesele de sterilizare finală sau clasa A pentru procesarea aseptică) sau se supune unei curățări și dezinfectări suplimentare (și sterilizării în cazul proceselor aseptice).

VII.9. Sisteme de unică utilizare ⁽³²⁾

- VII.9.1. Sistemele de unică utilizare pot fi utilizate la fabricarea de produse sterile ca alternativă la echipamentele reutilizabile. Sistemele de unică utilizare pot fi componente individuale sau pot fi alcătuite din mai multe componente, cum ar fi pungi, filtre, tuburi, conectori, supape, sticle de stocare și senzori. Sistemele de unică utilizare trebuie să fie proiectate astfel încât să reducă necesitatea manipulărilor și complexitatea intervențiilor manuale.
- VII.9.2. Există unele riscuri specifice asociate sistemelor de unică utilizare care se evaluează în cadrul strategiei de control al contaminării, inclusiv, dar fără a se limita la:
- interacțiunea dintre produs și suprafața de contact cu produsul (de exemplu, adsorbție sau produse de levigare ⁽³³⁾ și substanțe extractibile ⁽³⁴⁾);
 - caracterul fragil al sistemului în comparație cu sistemele reutilizabile fixe;
 - creșterea numărului și a complexității operațiunilor manuale (inclusiv inspectarea și manipularea sistemului) și a conexiunilor efectuate;
 - complexitatea ansamblului;
 - efectuarea testării integrității înainte și după utilizare pentru filtrele de sterilizare;
 - riscul de găuri și scurgeri;
 - potențialul de compromitere a sistemului în momentul deschiderii ambalajului exterior;
 - riscul de contaminare cu particule.
- VII.9.3. Procesele de sterilizare pentru sistemele de unică utilizare se validează și se demonstrează că nu au niciun impact negativ asupra performanței sistemului.
- VII.9.4. Evaluarea furnizorilor de sisteme de unică folosință, inclusiv sterilizarea, este esențială pentru selectarea și utilizarea acestor sisteme. Prin urmare, pentru sistemele sterile de unică utilizare, verificarea asigurării sterilității se efectuează ca parte a calificării furnizorului, iar dovada sterilizării fiecărei unități se verifică la primire.
- VII.9.5. Adsorbția și reactivitatea produsului cu suprafețele de contact cu produsul se evaluează în condițiile procesului.
- VII.9.6. Se evaluează profilurile extractibile și levigabile ale sistemelor de unică utilizare și orice impact asupra calității produsului – în special în cazul în care sistemul este fabricat din materiale pe bază de polimer. Se efectuează o evaluare pentru fiecare componentă pentru a evalua datele privind profilurile extractibile. În ceea ce privește componentele considerate a fi expuse unui risc mare din cauza produselor de levigare, inclusiv a celor care pot absorbi materiale procesate sau a celor cu timp de contact prelungit cu materialele, se ia în considerare o evaluare a studiilor privind profilul levigabil, inclusiv a preocupărilor în materie de siguranță. Atunci când se aplică condiții de procesare simulate, acestea trebuie să reflecteze cu acuratețe condițiile reale de procesare și să fie bazate pe o justificare științifică.

⁽³²⁾ În sensul prezentei anexe, „sisteme de unică utilizare” înseamnă sisteme în care componentele care intră în contact cu produsul sunt utilizate o singură dată pentru a înlocui echipamentele reutilizabile, cum ar fi liniile de transfer din oțel inoxidabil sau recipientele pentru produs în vrac.

⁽³³⁾ În sensul prezentei anexe, „produse de levigare” înseamnă entități chimice care, în condiții normale de utilizare sau stocare, migrează de pe suprafața de contact cu produsul a echipamentelor de procesare sau a recipientelor în produsul sau materialul procesat.

⁽³⁴⁾ În sensul prezentei anexe, „substanțe extractibile” înseamnă entități chimice care migrează de pe suprafața echipamentelor de procesare, atunci când sunt expuse la un solvent adecvat în condiții extreme, în produsul sau materialul procesat.

- VII.9.7. Sistemele de unică utilizare trebuie să fie proiectate astfel încât să mențină integritatea pe tot parcursul procesării în condițiile de exploatare prevăzute. Este necesar să se acorde atenție integrității structurale a componentelor de unică utilizare în cazul în care acestea pot fi expuse unor condiții extreme (de exemplu, procese de congelare și decongelare) în timpul transportului sau al procesării de rutină, inclusiv verificării faptului că dispozitivele de conectare intrinsec sterile (atât cele sigilate termic, cât și cele sigilate mecanic) rămân întregi în aceste condiții.
- VII.9.8. Se stabilesc și se pun în aplicare criterii de acceptare pentru sistemele de unică utilizare corespunzătoare riscurilor sau caracterului critic al produselor și proceselor sale. La primire, fiecare sistem de unică utilizare trebuie să fie verificat pentru a se asigura că a fost fabricat, furnizat și livrat în conformitate cu specificațiile aprobate. Înainte de utilizare se efectuează și se documentează o inspecție vizuală a ambalajului exterior (de exemplu, aspectul cutiei exterioare, al pungilor de produs), tipărirea etichetei și examinarea documentelor atașate (de exemplu, certificatul de conformitate și dovada sterilizării).
- VII.9.9. Operațiunile critice de manipulare manuală a sistemelor de unică utilizare, cum ar fi asamblarea și conexiunile, trebuie să facă obiectul unor controale corespunzătoare și să fie verificate în timpul simulării procesului aseptice.

SECȚIUNEA VIII

MONITORIZAREA MEDIULUI ȘI A PROCESELOR

VIII.1. Cerințe generale

- VIII.1.1. Fiecare unitate trebuie să dispună de un program de monitorizare a mediului și a proceselor pentru a monitoriza controalele menite să reducă la minimum riscul de contaminare microbiană și cu particule. Programul, care face parte din strategia globală de control al contaminării, trebuie să cuprindă, de regulă, următoarele elemente:
- monitorizarea mediului – particule totale;
 - monitorizarea mediului și a personalului – particule viabile;
 - temperatura, umiditatea relativă și alte caracteristici specifice;
 - simularea procesului aseptice (numai pentru produsele fabricate aseptice).
- VIII.1.2. Fiabilitatea fiecărui element al sistemului de monitorizare, luat separat, este limitată. Prin urmare, rezultatul pentru fiecare dintre elementele descrise mai sus nu poate fi considerat – ca atare – un indicator al asepsiei. Cu toate acestea, rezultatele tuturor elementelor programului contribuie la confirmarea fiabilității proiectării, validării și funcționării sistemului monitorizat.
- VIII.1.3. Informațiile din program se utilizează pentru certificarea/eliberarea de rutină a loturilor și pentru evaluarea periodică în cursul examinării sau investigației procesului. Deși acest aspect este valabil atât pentru procesele de sterilizare finală, cât și pentru cele aseptice, caracterul critic al impactului este recunoscut ca putând să difere în funcție de tipul de produs și de proces.

VIII.2. Monitorizarea mediului și a proceselor

- VIII.2.1. Programul de monitorizare a mediului are un dublu obiectiv:
- să garanteze faptul că echipamentele pentru aer curat și camerele curate continuă să asigure un mediu cu o curățenie adecvată a aerului, în conformitate cu cerințele de proiectare și în materie de reglementare;
 - să detecteze în mod eficace deviațiile de la limitele de mediu, care, la rândul lor, trebuie să declanșeze o investigație și o evaluare a riscurilor pentru calitatea produsului.

Se efectuează evaluări ale riscurilor pentru a stabili un program cuprinzător de monitorizare a mediului, care să includă locurile de prelevare a probelor, frecvența monitorizării, metodele de monitorizare și condițiile de incubare [de exemplu, timpul, temperatura (temperaturile), condițiile aerobe și/sau anaerobe]. În special, evaluarea riscurilor trebuie să includă determinarea locurilor critice de monitorizare, acele locuri în care prezența microorganismelor în timpul procesării poate avea un impact asupra calității produsului (de exemplu, clasa A, zonele de procesare aseptică și zonele de clasă B care interacționează direct cu zona de clasă A).

Evaluările riscurilor se efectuează pe baza caracteristicilor specifice ale materialelor intrate în procese și ale produsului finit, ale instalației, ale echipamentelor, ale caracterului critic al proceselor și etapelor specifice, ale operațiunilor implicate, ale datelor de monitorizare de rutină, ale datelor de monitorizare obținute în timpul calificării și ale cunoștințelor privind flora microbiană tipică izolată din mediu. Prin urmare, pentru stabilirea programului de monitorizare a mediului este necesară o cunoaștere detaliată a acestor aspecte. Se iau în considerare și alte informații relevante, cum ar fi studiile de vizualizare a aerului.

Evaluările riscurilor trebuie să fie revizuite periodic pentru a confirma eficacitatea programului de monitorizare a mediului din cadrul unității.

- VIII.2.2. Monitorizarea de rutină a camerelor curate, a echipamentelor pentru aer curat și a personalului se efectuează în cursul funcționării lor, pe parcursul tuturor etapelor critice ale procesării, inclusiv instalarea echipamentelor.
- VIII.2.3. Alte caracteristici, cum ar fi temperatura și umiditatea relativă, se controlează în intervale care corespund cerințelor privind produsul/procesarea/personalul și trebuie să susțină menținerea standardelor de curățenie definite (de exemplu, clasa A sau B).
- VIII.2.4. Monitorizarea clasei A trebuie să demonstreze menținerea condițiilor de procesare aseptică în timpul operațiunilor critice. Monitorizarea se efectuează în locurile cu cel mai mare risc de contaminare a suprafețelor sterile ale echipamentelor, a recipientelor, a sistemelor de închidere și a produsului. Selectarea locurilor de monitorizare și orientarea și poziționarea dispozitivelor de prelevare de probe trebuie să fie adecvate pentru a obține date fiabile din zonele critice.
- VIII.2.5. Metodele de prelevare de probe trebuie să nu prezinte risc de contaminare a operațiunilor de fabricație.
- VIII.2.6. Se stabilesc niveluri de alertă și limite de acțiune adecvate pentru rezultatele monitorizării particulelor viabile și totale. Limitele maxime de acțiune pentru particulele totale sunt descrise în tabelul 5, iar limitele maxime de acțiune pentru particulele viabile sunt descrise în tabelul 6. Cu toate acestea, pot fi necesare limite de acțiune mai stricte pe baza tendinței datelor, a naturii procesului sau a strategiei de control al contaminării. Nivelurile de alertă privind particulele viabile și totale se stabilesc pe baza rezultatelor testelor de calificare a camerelor curate și se revizuiesc periodic pe baza datelor privind tendințele actuale.
- VIII.2.7. Nivelurile de alertă pentru clasa A (numai particule totale), clasa B, clasa C și clasa D se stabilesc astfel încât tendințele negative (de exemplu, un număr de evenimente sau evenimente individuale care indică o deteriorare a controlului de mediu) să fie detectate și abordate.
- VIII.2.8. Procedurile de monitorizare trebuie să definească abordarea tendințelor. Tendințele trebuie să includă, dar nu se limitează la:
- creșterea numărului de deviații de la limitele de acțiune sau de la nivelurile de alertă;
 - deviații consecutive de la nivelurile de alertă;
 - deviații regulate, dar izolate, de la limitele de acțiune care pot avea o cauză comună (de exemplu, deviații unice care urmează întotdeauna întreținerii preventive planificate);
 - modificări ale tipului de floră microbiană și ale numărului și predominanței organismelor specifice. Se acordă o atenție deosebită organismelor recuperate care pot indica o pierdere a controlului, o deteriorare a curățeniei sau organismelor care pot fi dificil de controlat, cum ar fi microorganismele care formează spori și mucegaiurile.

VIII.2.9. Monitorizarea camerelor curate din clasele C și D în timpul funcționării lor se efectuează pe baza datelor colectate în timpul calificării și a datelor de rutină pentru a permite o analiză eficientă a tendințelor. Cerințele privind nivelurile de alertă și limitele de acțiune vor depinde de natura operațiunilor efectuate. Limitele de acțiune pot fi mai stricte decât cele menționate în tabelele 5 și 6.

VIII.2.10. În cazul în care limitele de acțiune sunt depășite, este necesară o investigație privind cauzele principale, o evaluare a impactului potențial asupra produsului (inclusiv a loturilor produse între monitorizare și raportare) și punerea în aplicare a unor acțiuni corective și preventive (după caz).

În cazul în care nivelurile de alertă sunt depășite, sunt obligatorii o evaluare și măsuri subsecvente, inclusiv luarea în considerare a unei investigații și/sau a unor acțiuni corective pentru a evita deteriorarea în continuare a mediului.

Cele de mai sus trebuie să se reflecteze în procedurile operaționale.

VIII.3. Monitorizarea mediului – particule totale

VIII.3.1. Se stabilește un program de monitorizare a particulelor totale pentru a obține date pentru evaluarea riscurilor potențiale de contaminare și pentru a asigura menținerea mediului pentru operațiuni sterile/aseptice într-o stare calificată.

VIII.3.2. Limitele pentru monitorizarea din punctul de vedere al mediului a concentrației de particule în suspensie pentru fiecare zonă clasificată sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5

Concentrația totală maximă admisă de particule pentru monitorizare

Clasa	Limite maxime pentru numărul total de particule $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limite maxime pentru numărul total de particule $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	în repaus	în funcțiune	în repaus	în funcțiune
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	nu sunt predefinite ⁽¹⁾	29 300	nu sunt predefinite ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Pentru clasa D, limitele „în funcțiune” nu sunt prestabilite. Producătorul stabilește limitele „în funcțiune” pe baza unei evaluări a riscurilor și a datelor de rutină, după caz.

Nota 1: Limitele de particule indicate în tabel pentru starea „în repaus” se ating după o scurtă perioadă de „curățare” definită în timpul calificării (valoare orientativă mai mică de 20 de minute) într-o stare fără prezența personalului, după încheierea operațiunilor.

Nota 2: Indicarea ocazională a numărului de macroparticule, în special $\geq 5 \mu\text{m}$, în clasa A poate fi considerată a fi un număr fals din cauza zgomotului electronic, a luminii difuze, a pierderii de coincidență etc. Cu toate acestea, o numărare consecutivă sau regulată a unor niveluri mici poate indica un posibil eveniment de contaminare și, prin urmare, se investighează. Astfel de evenimente pot indica o defecțiune timpurie a sistemului de filtrare a aerului din cameră, o defecțiune a echipamentelor sau pot fi, de asemenea, un semnal al unor practici necorespunzătoare în timpul instalării și funcționării de rutină a utilajului.

VIII.3.3. Pentru clasa A, monitorizarea particulelor se efectuează pe întreaga durată a procesării critice, inclusiv asamblarea echipamentelor.

VIII.3.4. Zona de clasă A trebuie să fie monitorizată continuu (pentru particule $\geq 0,5$ și $\geq 5 \mu\text{m}$) și cu un debit de prelevare de probe adecvat [cel puțin 28 de litri (1 ft³) per minut], astfel încât să fie surprinse toate intervențiile, evenimentele tranzitorii și orice deteriorare a sistemului. Sistemul trebuie să coreleze frecvent rezultatul fiecărei probe individuale cu nivelurile de alertă și limitele de acțiune, cu o frecvență care să permită identificarea oricărei deviații potențiale și răspunsul în timp util la aceasta. Alarmerile trebuie să se declanșeze în cazul depășirii nivelurilor de alertă. Procedurile trebuie să definească acțiunile care trebuie întreprinse ca răspuns la alarme, inclusiv luarea în considerare a monitorizării microbiene suplimentare.

- VIII.3.5. Se recomandă utilizarea unui sistem similar pentru zona de clasă B, deși frecvența prelevării probelor poate fi redusă. Zona de clasă B trebuie să fie monitorizată pe baza unei frecvențe și a unor dimensiuni corespunzătoare ale probelor pentru a se asigura că programul surprinde orice creștere a nivelurilor de contaminare și orice deteriorare a sistemului. În cazul în care nivelurile de alertă sunt depășite, trebuie să fie declanșate alarme.
- VIII.3.6. Selectarea sistemului de monitorizare trebuie să ia în considerare orice risc determinat de materialele utilizate în operațiunea de fabricație (de exemplu, cele care implică organisme vii, produse sub formă de pulbere sau produse radiofarmaceutice) care pot genera pericole biologice, chimice sau de iradiere.
- VIII.3.7. În cazul în care contaminanții sunt prezenți ca urmare a proceselor implicate și ar putea deteriora contorul de particule sau ar putea reprezenta un pericol (de exemplu, organisme vii, produse sub formă de pulbere și pericole de iradiere), frecvența și strategia utilizate trebuie să fie adecvate pentru a asigura clasificarea mediului, atât înainte, cât și după expunerea la risc. Trebuie să se ia în considerare o intensificare a monitorizării particulelor viabile pentru a asigura o monitorizare cuprinzătoare a procesului, după caz. În plus, monitorizarea se efectuează în timpul unor operațiuni simulate la intervale corespunzătoare. Abordarea definită face parte din strategia de control al contaminării.
- VIII.3.8. Dimensiunea probelor de monitorizare prelevate cu ajutorul sistemelor automate va depinde, de obicei, de rata de prelevare de probe a sistemului utilizat. Nu este necesar ca volumul probei să fie același cu cel utilizat pentru clasificarea formală a camerelor curate și a echipamentelor pentru aer curat. Volumele probelor de monitorizare trebuie justificate.

VIII.4. **Monitorizarea mediului și a personalului – particule viabile**

- VIII.4.1. În cazul în care se efectuează operațiuni aseptice, este necesară monitorizarea microbiană frecventă utilizând o combinație de metode precum plăcile de prelevare pasivă, prelevarea de probe volumetrice de aer, prelevarea de probe de pe mănuși, halate și suprafețe (de exemplu, tampoane și plăci de prelevare prin contact). Mai precis:

- Monitorizarea particulelor viabile se efectuează în camerele curate atunci când nu au loc operațiuni normale de fabricație (de exemplu, după dezinfectare, înainte de începerea fabricației, la finalizarea lotului și după o perioadă de oprire a funcționării) și în camerele asociate care nu au fost utilizate, pentru a detecta potențialele incidente de contaminare care ar putea afecta controalele din camerele curate. În cazul unui incident, se pot utiliza locuri suplimentare de prelevare de probe pentru verificarea eficacității unei acțiuni corective (de exemplu, curățare și dezinfectare).
- Monitorizarea continuă a aerului viabil în clasa A (de exemplu, prelevarea de probe de aer sau plăci de prelevare pasivă) se efectuează pe întreaga durată a procesării critice, inclusiv a asamblării echipamentelor (configurare aseptică) și a procesării critice. Se ia în considerare o abordare similară pentru camerele curate de clasă B, pe baza riscului de impact asupra procesării aseptice. Monitorizarea se efectuează astfel încât să fie surprinse toate intervențiile, evenimentele tranzitorii și orice deteriorare a sistemului și să se evite orice risc cauzat de intervențiile operațiunilor de monitorizare.

Metoda de prelevare a probelor utilizată se justifică în cadrul strategiei de control al contaminării și se demonstrează că nu are un impact negativ asupra modelelor fluxului de aer de clasă A și B. Suprafețele camerelor curate și ale echipamentelor se monitorizează la sfârșitul unei operațiuni.

- VIII.4.2. Monitorizarea personalului se efectuează pe baza unei evaluări a riscurilor, prin care se evaluează locurile, tipul și frecvența monitorizării pe baza activităților desfășurate și a proximității față de zonele critice. Monitorizarea microbiană a personalului din zonele din clasele A și B este esențială. În cazul în care operațiunile sunt manuale (de exemplu, combinare sau umplere aseptică), se pune un accent sporit pe monitorizarea microbiană a halatelor, iar măsurile de monitorizare puse în aplicare trebuie să fie justificate în cadrul strategiei de control al contaminării.

- VIII.4.3. Monitorizarea trebuie să includă prelevarea de probe de la personal la intervale periodice în timpul procesului. Prelevarea de probe de la personal se efectuează astfel încât să nu compromită procesul. Se acordă o atenție deosebită monitorizării personalului după implicarea în intervenții critice (cel puțin mănușile, dar este posibil ca și alte părți ale halatului să trebuiască să fie monitorizate, în funcție de proces) și la fiecare ieșire din camera curată de clasă B (mănuși și halat).
- VIII.4.4. În cazul în care monitorizarea mănușilor se efectuează după intervenții critice, mănușile exterioare se înlocuiesc înainte de continuarea activității. În cazul în care monitorizarea halatelor este necesară după intervenții critice, halatul se înlocuiește înainte de continuarea activității în camera curată.
- VIII.4.5. Este necesară supravegherea periodică de către unitatea responsabilă de calitate în cazul în care monitorizarea este efectuată în mod obișnuit de către personalul de fabricație.
- VIII.4.6. Producătorii pot lua în considerare adoptarea unor sisteme de monitorizare alternative adecvate, cum ar fi metodele rapide, pentru a accelera detectarea problemelor de contaminare microbiologică și pentru a reduce riscurile pentru produs. Aceste metode rapide și automate de monitorizare microbiană pot fi adoptate după ce validarea a demonstrat echivalența sau superioritatea lor față de metodele stabilite.
- VIII.4.7. Se instituie proceduri pentru evaluarea și interpretarea acțiunilor adecvate (dacă este necesar) în funcție de rezultatele obținute în urma prelevării de probe. Trebuie să fie disponibile date justificative pentru eficiența prelevării în cazul metodelor de prelevare de probe alese. Limitele de acțiune pentru contaminarea cu particule viabile sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6

Limitele de acțiune maxime pentru contaminarea cu particule viabile

Clasa	Probă de aer UFC /m ³	Plăci de prelevare pasivă (diam. 90 mm) UFC/4 ore ⁽¹⁾	Plăci de prelevare prin contact (diam. 55 mm), UFC /placă ⁽²⁾	Amprenta mănușii, inclusiv 5 degete pe ambele mâini UFC /mănușă
A	Nicio creștere ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

⁽¹⁾ — Plăcile de prelevare pasivă se expun în zonele din clasele A și B pe durata operațiunilor (inclusiv instalarea echipamentelor) și se schimbă după cum este necesar după maximum 4 ore (timpul de expunere se bazează pe validare, inclusiv pe studii de prelevare și trebuie să nu aibă niciun efect negativ asupra caracterului adecvat al mediului utilizat).

— Pentru zonele din clasele C și D, timpul de expunere (cu un maxim 4 ore) și frecvența se bazează pe principiile de gestionare a riscurilor în materie de calitate.

— Plăcile de prelevare pasivă individuale pot fi expuse mai puțin de 4 ore.

⁽²⁾ Limitele plăcii de prelevare prin contact se aplică echipamentelor, camerelor și halatelor din zonele din clasele A și B. Monitorizarea de rutină a halatelor nu este în mod normal necesară pentru zonele din clasele C și D, în funcție de rolul lor.

⁽³⁾ Pentru clasa A, orice creștere trebuie să declanșeze o investigație.

Nota 1: Tipurile de metode de monitorizare enumerate în tabelul de mai sus sunt exemple și pot fi utilizate și alte metode, cu condiția ca acestea să fie capabile să furnizeze informații pe parcursul întregului proces critic în care produsul poate fi contaminat (de exemplu, configurarea liniei aseptice, procesarea aseptică, umplerea și încărcarea liofilizatoarelor).

Nota 2: Limitele se aplică utilizând UFC în întregul document. În cazul în care se utilizează tehnologii diferite sau noi care prezintă rezultate într-un mod diferit de UFC, producătorul trebuie să justifice din punct de vedere științific limitele aplicate și, dacă este posibil, să le coreleze cu UFC.

VIII.4.8. Microorganismele detectate în zonele din clasele A și B se identifică la nivel de specie și se evaluează impactul potențial al acestor microorganisme asupra calității produsului (pentru fiecare lot implicat) și asupra situației generale a controlului. Identificarea microorganismelor detectate în zonele din clasele C și D se ia în considerare, după caz, în cadrul strategiei de control al contaminării (de exemplu, în cazul în care se depășesc limitele de acțiune sau nivelurile de alertă) sau în urma izolării unor organisme care pot indica o pierdere a controlului sau o deteriorare a curățeniei sau a izolării unor organisme care pot fi dificil de menținut sub control, cum ar fi microorganismele care formează spori și mucegaiurile, și cu o frecvență suficientă pentru a menține o înțelegere actuală a florei tipice din aceste zone.

VIII.5. **Simularea procesului aseptice (cunoscută și sub denumirea de umplerea cu mediu de cultură) ⁽³⁵⁾**

VIII.5.1. Verificarea periodică a eficacității controalelor instituite pentru procesarea aseptice include o simulare a procesului aseptice care utilizează un mediu nutritiv steril și/sau un surrogat în locul produsului. Selectarea mediului nutritiv și/sau a surrogatului se realizează pe baza capacității mediului și/sau a surrogatului de a imita caracteristicile fizice ale produsului care prezintă un risc pentru sterilitatea produsului în timpul procesului aseptice. În cazul în care etapele de procesare pot avea un impact indirect asupra viabilității oricărei contaminări microbiene introduse (de exemplu, semisolide produse aseptice, pulberi, materiale solide, microsfele, lipozomi și alte formule în care produsul este răcit, încălzit sau liofilizat), se elaborează proceduri alternative care să reprezinte operațiunile cât mai fidel posibil. În cazul în care materialele surrogat, cum ar fi tampoanele, sunt utilizate în anumite părți ale simulării procesului aseptice, materialul surrogat trebuie să nu inhibe creșterea niciunui contaminant potențial.

Simularea procesului aseptice nu este principalul mijloc de validare a procesului aseptice sau a aspectelor procesului aseptice. Eficacitatea procesului aseptice se determină prin conceperea și controlul procesului, formare și evaluarea datelor de monitorizare.

VIII.5.2. Simularea procesului aseptice trebuie să imite cât mai fidel posibil procesul de fabricație aseptice de rutină și să includă toate etapele critice de fabricație, în special:

- (a) simularea procesului aseptice trebuie să evalueze toate operațiunile aseptice efectuate după ciclurile de sterilizare și decontaminare a materialelor utilizate în proces până în punctul în care recipientul este sigilat;
- (b) în cazul formulelor nefiltrabile, se evaluează orice etape aseptice suplimentare;
- (c) în cazul în care fabricarea aseptice se realizează într-o atmosferă inertă, gazul inert se înlocuiește cu aer în simularea procesului, cu excepția cazului în care se intenționează simularea anaerobă;
- (d) procesele care necesită adăugarea de pulberi sterile trebuie să utilizeze un material surrogat acceptabil în aceleași recipiente ca cele utilizate în procesul în curs de evaluare;
- (e) se evită simulările separate ale operațiunilor unitare individuale (de exemplu, procesele care implică uscarea, amestecarea, măcinarea și subdivizarea unei pulberi sterile). Orice utilizare a simulărilor individuale trebuie să fie susținută de o justificare documentată și să asigure faptul că suma totală a simulărilor individuale continuă să acopere pe deplin întregul proces;
- (f) procedura de simulare a procesului pentru produsele liofilizate trebuie să reprezinte întregul lanț de procesare aseptice, inclusiv umplerea, transportul, încărcarea, o durată reprezentativă a temporizării camerei, descărcarea și sigilarea în condiții specificate, documentate și justificate care reprezintă parametrii de funcționare cei mai nefavorabili;

⁽³⁵⁾ În sensul prezentei anexe, „simulare a procesului aseptice” înseamnă simularea întregului proces de fabricație aseptice pentru a verifica dacă procesul este adecvat pentru a asigura sterilitatea/prevenii contaminarea în timpul producției. El include toate operațiunile asociate fabricării de rutină, cum ar fi asamblarea echipamentelor, formularea, umplerea, liofilizarea și sigilarea, după caz.

- (g) simularea procesului de liofilizare trebuie să imite toate aspectele procesului, cu excepția celor care pot afecta viabilitatea sau prelevarea contaminanților. De exemplu, se evită revărsarea la fierbere sau congelarea efectivă a soluției. Factorii care trebuie luați în considerare la determinarea proiectării simulării procesului aseptice includ, după caz:
- utilizarea aerului pentru dehidratare în locul azotului sau al altor gaze de proces;
 - reproducerea intervalului maxim dintre sterilizarea liofilizatorului și utilizarea acestuia;
 - reproducerea perioadei maxime de timp dintre filtrare și liofilizare;
 - aspectele cantitative ale celor mai nefavorabile situații, de exemplu încărcarea celui mai mare număr de tăvi, reproducerea celei mai lungi durate de încărcare în cazul în care camera este deschisă mediului.
- VIII.5.3. Simularea procesului aseptice trebuie să ia în considerare manipulările și intervențiile aseptice despre care se știe că au loc în timpul producției normale, precum și situațiile cele mai nefavorabile, precum și următoarele:
- (a) intervențiile inerente și corective reprezentative pentru procesul de rutină se efectuează într-un mod și cu o frecvență similare celor din timpul procesului aseptice de rutină;
 - (b) includerea și frecvența intervențiilor în simularea procesului aseptice se bazează pe riscurile evaluate pentru sterilitatea produsului.
- VIII.5.4. Simularea procesului aseptice nu se utilizează pentru a justifica practicile care determină riscuri de contaminare inutile.
- VIII.5.5. Următoarele elemente sunt relevante pentru elaborarea planului de simulare a procesului aseptice:
- (a) identificarea celor mai nefavorabile condiții care acoperă variabilele relevante, cum ar fi dimensiunea recipientului și viteza liniei, precum și impactul acestora asupra procesului. Rezultatul evaluării trebuie să justifice variabilele selectate;
 - (b) identificarea dimensiunilor reprezentative ale combinațiilor de recipiente/sisteme de închidere care trebuie utilizate pentru validare. Pentru validarea aceleiași configurații a recipientului/sistemului de închidere pentru produse diferite se pot lua în considerare eșantionarea extremelor sau cea matricială în cazul în care echivalența procesului este justificată din punct de vedere științific;
 - (c) identificarea timpilor de menținere maximi admiși pentru produs și pentru echipamentele expuse în timpul procesului aseptice;
 - (d) identificarea volumului umplut per recipient, care trebuie să fie suficient pentru a se asigura că mediul intră în contact cu toate suprafețele echipamentelor și componentelor care pot contamina direct produsul. Volumul utilizat trebuie să asigure, în plus, un spațiu liber suficient pentru a susține creșterea microbiană potențială și pentru a asigura faptul că turbiditatea poate fi detectată în timpul inspecției;
 - (e) înlocuirea cu aer a oricărui gaz inert utilizat în procesul de fabricație aseptice de rutină, cu excepția cazului în care se intenționează simularea anaerobă. În acest caz, se ia în considerare, după caz, includerea unor simulări anaerobe ocazionale ca parte a strategiei globale de validare;
 - (f) mediul nutritiv selectat trebuie să fie capabil să dezvolte un grup desemnat de microorganisme de referință, astfel cum este descris de farmacopeea relevantă, și izolate locale reprezentative în mod corespunzător ⁽³⁶⁾;
 - (g) metoda de detectare a contaminării microbiene trebuie să fie justificată științific pentru a se asigura detectarea fiabilă a contaminării;

⁽³⁶⁾ În sensul prezentei anexe, „izolate locale” înseamnă microorganismele reprezentative în mod corespunzător ale locului care sunt depistate frecvent prin monitorizarea mediului în zona clasificată/zonelor clasificate, în special în zonele din clasele A și B, prin monitorizarea personalului sau prin rezultate pozitive ale testelor de sterilitate.

- (h) simularea procesului trebuie să aibă o durată suficientă pentru a verifica procesul, operatorii care efectuează intervențiile, schimbările de tură și caracterul adecvat al mediului de procesare;
 - (i) în cazul în care producătorul operează în schimburi diferite sau prelungite, simularea procesului aseptice trebuie să fie concepută astfel încât să detecteze factorii specifici acelor schimburi care pot prezenta un risc pentru sterilitatea produsului, de exemplu durata maximă în care un operator poate fi prezent în camera curată;
 - (j) simularea întreruperilor normale ale producției aseptice când procesul este oprit (de exemplu, schimbarea turelor, reîncărcarea recipientelor de dozare, introducerea de echipamente suplimentare);
 - (k) asigurarea faptului că monitorizarea mediului este efectuată în conformitate cu cerințele pentru producția de rutină și pe întreaga durată a simulării procesului;
 - (l) în cazul în care are loc fabricarea în campanie, cum ar fi utilizarea tehnologiilor cu bariere sau fabricarea de substanțe active sterile, se ia în considerare proiectarea și efectuarea simulării procesului astfel încât să simuleze riscurile asociate atât cu începutul, cât și cu sfârșitul campaniei și să demonstreze că durata campaniei nu determină niciun risc;
 - (m) performanța „simulării procesului aseptice la sfârșitul producției sau al fabricării în campanie” poate fi utilizată ca asigurare suplimentară; cu toate acestea, o astfel de abordare nu poate înlocui simularea procesului aseptice de rutină.
- VIII.5.6. În cazul substanțelor active sterile, dimensiunea lotului trebuie să fie suficient de mare pentru a reprezenta operațiunea de rutină, pentru a simula operațiunea în cel mai pesimist scenariu și pentru a acoperi toate suprafețele care pot intra în contact cu produsul steril. În plus, toate materialele simulate (surrogate sau medii de creștere) trebuie să facă obiectul unei evaluări microbiene. Materialele de simulare trebuie să fie suficiente pentru a asigura soliditatea evaluării procesului simulat și să nu compromită prelevarea microorganismelor.
- VIII.5.7. Simularea procesului aseptice se efectuează în cadrul validării inițiale, cu cel puțin trei teste de simulare satisfăcătoare consecutive care să acopere toate schimbările de lucru în care poate avea loc procesul aseptice. În plus, o simulare a procesului aseptice este obligatorie și după orice modificare semnificativă a practicilor operaționale, a instalațiilor, a serviciilor sau a echipamentelor care ar putea avea un impact asupra asigurării sterilității produsului (de exemplu, modificarea sistemului HVAC, a echipamentelor, modificări ale procesului, ale numărului de schimburi sau ale numărului de membri ai personalului sau după oprirea funcționării unei instalații majore). În plus, o simulare a procesului aseptice (revalidare periodică) se repetă, de obicei, de două ori pe an (aproximativ o dată la șase luni) pentru fiecare proces aseptice, fiecare linie de umplere și fiecare schimb. Fiecare operator trebuie să participe anual la cel puțin o simulare reușită a procesului aseptice. Se ia în considerare efectuarea unei simulări a unui proces aseptice după ultimul lot înainte de oprirea producției, înainte de perioade lungi de inactivitate sau înainte de dezafectare (și anume scoaterea definitivă din procesul de fabricație) sau de relocarea unei linii.
- VIII.5.8. În cazul în care are loc o operațiune manuală (de exemplu, combinare sau umplere aseptice), fiecare tip de recipient, sistem de închidere a recipientului și secvență de echipamente se validează inițial cu participarea fiecărui operator la cel puțin trei simulări consecutive reușite ale procesului aseptice și se revalidază cu o simulare a procesului aseptice la aproximativ fiecare șase luni pentru fiecare operator. Dimensiunea lotului de simulare a procesului aseptice trebuie să fie identică cu cea utilizată în procesul de fabricație aseptice de rutină.
- VIII.5.9. Numărul de unități procesate (umplute) pentru simularea procesului aseptice trebuie să fie suficient pentru a simula în mod eficace toate activitățile care sunt reprezentative pentru procesul de fabricație aseptice. Justificarea numărului de unități care trebuie umplute se abordează în cadrul strategiei de control al contaminării. De regulă, trebuie umplute cel puțin 5 000-10 000 de unități. În cazul loturilor mici (de exemplu, sub 5 000 de unități), numărul de recipiente pentru simularea procesului aseptice trebuie să fie cel puțin egal cu dimensiunea lotului de producție.

- VIII.5.10. Unitățile de simulare a procesului aseptice umplute se agită, se învârt sau se răstoarnă înainte de incubare pentru a asigura contactul mediului cu toate suprafețele interioare ale recipientului. Se incubează și se evaluează toate unitățile întregi din simularea procesului aseptice, inclusiv unitățile cu defecte care nu au un impact critic asupra integrității recipientului (de exemplu, cele cu defecte cosmetice) sau cele care au trecut prin verificări nedistructive în cadrul controalelor proceselor.

În cazul în care unitățile sunt eliminate în timpul simulării procesului și nu sunt incubate, ele trebuie să fie comparabile cu unitățile eliminate în timpul unei umpleri de rutină și numai dacă procedurile standard de operare aplicabile producției specifică faptul că unitățile trebuie eliminate în aceleași circumstanțe (de exemplu, tipul de intervenție, amplasarea liniei, numărul specific de unități eliminate). În niciun caz nu pot fi eliminate mai multe unități în timpul unei intervenții de umplere cu mediu decât în timpul unei etape de producție. Printre exemple se pot număra cele care se elimină în timpul producției de rutină după procesul de instalare sau în urma unui anumit tip de intervenție.

- VIII.5.11. În cazul în care procesul de fabricație include materiale care sunt în contact cu suprafața produsului, dar care sunt apoi eliminate (de exemplu, lichide rezultate în urma spălării produsului), materialul eliminat se simulează cu mediu nutritiv și se incubează ca parte a simulării procesului aseptice, cu excepția cazului în care se poate demonstra în mod clar că acest proces de tratare a deșeurilor nu are un impact asupra sterilității produsului.

- VIII.5.12. Unitățile de simulare a procesului aseptice umplute se incubează într-un recipient transparent pentru a asigura detectarea vizuală a creșterii microbiene. În cazul în care recipientul produsului nu este transparent (de exemplu, sticlă brună, plastic opac), se poate înlocui cu recipiente transparente cu o configurație identică pentru a facilita detectarea contaminării. În cazul în care nu se poate înlocui cu un recipient transparent cu o configurație identică, se elaborează și se validează o metodă adecvată pentru detectarea creșterii microbiene. Microorganismele izolate din unitățile contaminate trebuie să fie identificate la nivel de specie, dacă este posibil, pentru a contribui la determinarea sursei probabile a contaminantului.

- VIII.5.13. Unitățile de simulare a procesului aseptice umplute se incubează fără întârzieri inutile pentru a se obține cea mai bună prelevare posibilă a contaminanților potențiali. Alegerea condițiilor de incubare și a duratei se justifică științific și se validează pentru a asigura un nivel adecvat de sensibilitate pentru detectarea contaminării microbiene.

- VIII.5.14. La încheierea incubației, unitățile de simulare a procesului aseptice umplute trebuie să fie inspectate de personal care a fost instruit în mod corespunzător și calificat pentru detectarea contaminării microbiologice. Inspecția respectivă se efectuează în condiții care facilitează identificarea oricărei contaminări microbiene. În plus, probele din unitățile umplute trebuie să fie supuse unui control pozitiv prin inoculare cu o gamă adecvată de organisme de referință și izolate locale reprezentative în mod corespunzător.

- VIII.5.15. Obiectivul este zero creștere. Orice unitate contaminată se consideră ca fiind o simulare a procesului aseptice eșuată și se iau următoarele măsuri:

- (a) investigații pentru a determina cauza (cauzele) principală (principale) cea (cele) mai probabilă (probabile);
- (b) stabilirea și punerea în aplicare a unor măsuri corective adecvate;
- (c) se efectuează un număr suficient de simulări reușite și consecutive ale procesului aseptice (în mod normal, minimum trei) pentru a demonstra că procesul a fost readus la o stare de control;
- (d) se efectuează o revizuire promptă a tuturor înregistrărilor corespunzătoare referitoare la producția aseptice de la ultima simulare reușită a procesului aseptice. Rezultatul revizurii trebuie să includă o evaluare a riscurilor de încălcare potențială a normelor în loturile fabricate de la ultima simulare reușită a procesului aseptice. În plus, toate celelalte loturi care nu au fost introduse pe piață se includ în sfera de cuprindere a investigației. Orice decizie privind starea introducerii lor trebuie să țină seama de rezultatul investigației;
- (e) toate produsele care au fost fabricate pe o linie după un eșec al simulării procesului se plasează în carantină până la soluționarea cu succes a eșecului simulării procesului;

- (f) în cazul în care investigația privind cauza principală indică faptul că eșecul a fost legat de activitatea operatorului, se iau măsuri de limitare a activităților operatorului implicat, până la îmbunătățirea pregătirii și recalificare;
 - (g) producția se reia numai după finalizarea revalidării cu succes.
- VIII.5.16. Toate etapele de simulare a procesului aseptice se documentează pe deplin și trebuie să includă o reconciliere a unităților procesate (de exemplu, unități umplute, incubate și neincubate). Justificarea unităților umplute și a celor neincubate se include în documentație. Se înregistrează toate intervențiile efectuate în timpul simulării procesului aseptice, inclusiv momentul începerii și încheierii fiecărei intervenții și persoana (persoanele) implicată (implicate). Toate datele de monitorizare microbiană, precum și alte date de testare, se înregistrează în evidența lotului privind simularea procesului aseptice.
- VIII.5.17. O procedură de simulare a unui proces aseptice se abandonează numai în circumstanțe în care procedurile scrise impun ca loturile comerciale să fie tratate în mod egal. În astfel de cazuri, se efectuează și se documentează o investigație.
- VIII.5.18. Validarea procesului aseptice se repetă atunci când procesul aseptice specific nu a fost în funcțiune pentru o perioadă lungă de timp sau atunci când are loc o modificare a procesului, a echipamentelor, a procedurilor sau a mediului care are potențialul de a afecta procesul aseptice sau atunci când se adaugă noi recipiente pentru produse sau noi combinații de sisteme de închidere a recipientelor.

SECȚIUNEA IX

CONTROLUL CALITĂȚII

- IX.1. Trebuie să existe personal disponibil cu pregătire și cu experiență corespunzătoare în domeniul microbiologiei și al asigurării sterilității, precum și cu cunoștințe privind procesele, pentru a susține proiectarea activităților de fabricație, regimul de monitorizare a mediului și orice investigație de evaluare a impactului evenimentelor legate de microbiologie asupra siguranței produsului steril.
- IX.2. Specificațiile pentru materii prime, componente și produse trebuie să includă cerințe privind limitele pentru microbiene, particule și endotoxine/substanțe pirogene atunci când se consideră necesar, având în vedere datele de monitorizare și strategia globală de control al contaminării.
- IX.3. Analiza biosarcinii se efectuează pe fiecare lot atât pentru produsul umplut aseptice, cât și pentru produsele sterilizate final, iar rezultatele trebuie să fie luate în considerare în cadrul examinării finale a lotului. Limitele pentru biosarcină imediat înainte de filtrul de sterilizare final sau de procesul de sterilizare finală se stabilesc ținând seama de eficiența metodei care urmează să fie utilizată. Probele trebuie să fie prelevate astfel încât să fie reprezentative pentru scenariul cel mai pesimist (de exemplu, la sfârșitul timpului de menținere). În cazul în care pentru produsele sterilizate final se stabilesc parametrii de sterilizare intenționat exagerată⁽³⁷⁾, biosarcina se monitorizează la intervale programate corespunzătoare.
- IX.4. Pentru produsele autorizate pentru eliberare parametrică, se elaborează un program de monitorizare a biosarcinii înainte de sterilizare pentru produsul umplut înainte de inițierea ciclului de sterilizare și se efectuează analiza biosarcinii pentru fiecare lot. Locurile de prelevare a probelor din unitățile umplute înainte de sterilizare se bazează pe scenariul cel mai pesimist și trebuie să fie reprezentative pentru lot. Se identifică toate organismele depistate în timpul testării biosarcinii și se determină impactul acestora asupra eficacității procesului de sterilizare. După caz, se monitorizează, în plus, nivelul de endotoxine/substanțe pirogene.
- IX.5. Testul de sterilitate aplicat produsului finit se validează pentru produsul în cauză. Acest test este doar ultimul dintr-o serie de măsuri critice de control prin care se asigură sterilitatea și nu poate fi utilizat pentru a asigura sterilitatea unui produs care nu îndeplinește parametrii relevanți de proiectare, de procedură sau de validare.

⁽³⁷⁾ În sensul prezentei anexe, „sterilizare intenționat exagerată” înseamnă un proces suficient pentru a asigura o reducere de cel puțin 12 log₁₀ a microorganismelor cu o valoare D minimă de 1 minut.

- IX.6. Testul de sterilitate se efectuează în condiții aseptice. În plus, probele prelevate pentru testarea sterilității trebuie să fie reprezentative pentru întregul lot, dar să includă, în special, probe prelevate din părți ale lotului considerate a fi cele mai expuse riscului de contaminare, de exemplu:
- în cazul produselor care au fost umplute aseptice, probele trebuie să includă recipiente umplute la începutul și la sfârșitul lotului. Prelevarea de probe suplimentare se ia în considerare în funcție de risc (de exemplu, după intervenții critice);
 - în cazul produselor care au fost sterilizate termic în recipientele lor finale, probele prelevate trebuie să fie reprezentative pentru locurile cele mai nefavorabile (de exemplu, partea din fiecare încărcătură care este potențial cea mai rece sau care se încălzește cel mai lent);
 - în cazul produselor care au fost liofilizate, se prelevă probe din diferite încărcături de liofilizare.
- Notă: În cazul în care din procesul de fabricație rezultă subloturi (de exemplu, pentru produsele sterilizate final), se prelevă probe din fiecare sublot și se efectuează un test de sterilitate pentru fiecare sublot. Dacă este cazul, se ia în considerare efectuarea unor teste separate prin alte metode de testare a produsului finit.
- IX.7. Atunci când nu este posibil să se obțină rezultatul testului de sterilitate înainte de eliberare deoarece perioada de valabilitate a produsului este prea scurtă, se justifică și se documentează din punct de vedere științific controale și monitorizări suplimentare ale procesului și/sau metode de testare alternative puse în aplicare pentru a atenua riscurile identificate.
- IX.8. Orice proces (de exemplu, metode cu peroxid de hidrogen vaporizat, ultraviolete) utilizat pentru decontaminarea suprafețelor externe ale probelor de sterilitate înainte de testare trebuie să nu aibă un impact negativ asupra sensibilității metodei de testare sau asupra fiabilității probei.
- IX.9. Mediile utilizate pentru testarea produsului trebuie să fie supuse controlului calității în conformitate cu farmacopeea, înainte de utilizare. Mediile utilizate pentru monitorizarea mediului și simularea procesului aseptice se testează înainte de utilizare pentru stimularea creșterii, utilizând un grup de microorganisme de referință justificat și desemnat din punct de vedere științific și care include izolate locale reprezentative în mod corespunzător. Testarea controlului calității mediilor se efectuează, de obicei, de către utilizatorul final. Recurgerea la testarea externalizată sau la testarea mediilor de către furnizor se justifică, iar condițiile de transport și de expediere se iau în considerare în mod corespunzător.
- IX.10. Datele de monitorizare a mediului și datele privind tendințele generate pentru zonele clasificate se revizuiesc în cadrul certificării/eliberării loturilor de produse. Trebuie să existe o procedură scrisă care să descrie acțiunile care trebuie întreprinse atunci când se constată că datele obținute în urma monitorizării mediului nu corespund tendințelor sau depășesc limitele stabilite. Pentru produsele cu o perioadă de valabilitate scurtă, în cazul cărora datele de mediu pentru perioada de fabricație nu sunt disponibile, este necesară o revizuire a celor mai recente date disponibile. În plus, se poate lua în considerare utilizarea unor metode rapide/alternative.
- IX.11. În cazul în care în procesul de fabricație se utilizează metode microbiene rapide și automatizate, metodele respective se validează pentru produsul (produsele) sau procesele în cauză.
-

ANEXA II

PRODUSE BIOLOGICE ȘI IMUNOLOGICE

I. DOMENIU DE APLICARE

- I.1. Cerințele suplimentare stabilite în prezenta anexă se aplică fabricării, controlului și testării produselor medicinale veterinare biologice și imunologice, cu excepția produselor medicinale veterinare imunologice inactivate, care sunt fabricate din agenți patogeni și antigeni obținuți de la un animal sau de la animale într-o unitate epidemiologică și utilizate pentru tratamentul animalului respectiv sau al animalelor respective în aceeași unitate epidemiologică sau pentru tratamentul unui animal sau al animalelor într-o unitate cu care există o legătură epidemiologică confirmată.

În tot cuprinsul prezentei anexe, trimiterea la „produse medicinale veterinare biologice” sau la „produse biologice” trebuie înțeleasă ca incluzând și produsele imunologice.

- I.2. În general, antibioticele nu sunt considerate produse biologice. Cu toate acestea, se recomandă ca producătorii să respecte cerințele stabilite în prezenta anexă în ceea ce privește procedurile de fabricație descrise în prezentul document care sunt utilizate la fabricarea acestor produse medicinale veterinare.

- I.3. Tabelul 1 ilustrează activitățile de producție care intră, în general, în domeniul de aplicare al prezentei anexe.

Tabelul 1

Tipul și sursa materialului	Exemplu de produs	Etapile de fabricație care fac obiectul prezentei anexe sunt marcate cu gri Cerințele privind BPF cresc de la etapele incipiente (de exemplu, colectarea) până la etapele finale de fabricație (formulare, umplere). În cazul etapelor de fabricație incipiente, se respectă cel puțin principiile BPF.			
Sursă umană	Enzime și hormoni derivați din urină	Colectarea materialului ⁽¹⁾	Amestecare și/sau procesare inițială	Izolare și purificare	Formulare, umplere
Surse de origine animală sau vegetală (nemodificate genetic/editate)	Heparine, insulină, enzime, proteine, extract de alergeni, seruri imune	Colectarea materialului de origine vegetală sau animală ⁽²⁾	Tăiere, amestecare și/sau procesare inițială	Izolare și purificare	Formulare, umplere
Virus sau bacterii/fermentație/cultură celulară etc.	Vaccinuri virale sau bacteriene; enzime, proteine	Instituirea și întreținerea MCB, WCB, MSL, WSL ⁽³⁾	Cultură celulară și/sau fermentație	Inactivare, după caz, izolare și purificare	Formulare, umplere
Biotehnologie – fermentație/cultură celulară	Produse recombinante, MAb, alergeni, vaccinuri	Instituirea și întreținerea MCB și a WCB, MSL, WSL ⁽⁴⁾	Cultură celulară și/sau fermentație	Izolare, purificare, modificare	Formulare, umplere
Surse animale (modificate genetic/editate)	Proteine recombinante	Bancă de celule master și de lucru (modificate genetic/editate)	Colectare, tăiere, amestecare și/sau procesare inițială	Izolare, purificare, modificare	Formulare, umplere

Tipul și sursa materialului	Exemplu de produs	Etapile de fabricație care fac obiectul prezentei anexe sunt marcate cu gri Cerințele privind BPF cresc de la etapele incipiente (de exemplu, colectarea) până la etapele finale de fabricație (formulare, umplere). În cazul etapelor de fabricație incipiente, se respectă cel puțin principiile BPF.			
Surse de origine vegetală: (modificate genetic/editate)	Proteine recombinante, vaccinuri, alergeni	Bancă de celule master și de lucru (modificate genetic/editate)	Creștere, recoltare ⁽²⁾	Extracție inițială, izolare, purificare, modificare	Formulare, umplere

⁽¹⁾ Se respectă principiile BPF.

⁽²⁾ A se vedea secțiunea IV pentru măsura în care se aplică principiile BPF.

⁽³⁾ A se vedea secțiunea VI pentru măsura în care se aplică BPF.

⁽⁴⁾ A se vedea secțiunea VI pentru măsura în care se aplică BPF. Se preconizează că întreținerea băncii de celule de lucru va avea loc într-un mediu BPF.

⁽⁵⁾ Sunt aplicabile standardele de bune practici agricole și de colectare pentru materialele de start de origine vegetală (GACP).

- I.4. În cazurile în care există un proces continuu de la obținerea/izolarea substanței active dintr-o sursă biologică până la fabricarea produsului finit (de exemplu, produse medicinale veterinare care constau în celule, vaccinuri cu vector viral, fagi), cerințele din prezentul regulament se aplică întregului proces de fabricație.

II. PERSONAL

- II.1. Personalul (inclusiv cel responsabil cu curățenia și întreținerea) angajat în zonele în care se fabrică și se testează produse biologice trebuie să urmeze inițial și apoi periodic activități de recalificare specifică produselor fabricate și sarcinilor care îi revin, inclusiv măsuri de protecție a produsului, a personalului și a mediului, precum și, după caz, de formare în domeniul microbiologiei.
- II.2. Personalul trebuie să fie protejat împotriva unei posibile infecții cu agenții biologici utilizați în procesul de fabricație. În cazul agenților biologici despre care se știe că sunt cauza unor boli umane se iau măsuri adecvate pentru a preveni infectarea personalului care lucrează cu agentul sau cu animalele de laborator. După caz, se oferă vaccinare relevantă și monitorizarea sănătății, ținând seama de caracteristicile specifice ale produsului fabricat (de exemplu, vaccin BCG ⁽¹⁾, produse antirabice, antibruceloză, antileptospiroză, tuberculină) și de sarcinile personalului.
- II.3. Atunci când o stare de sănătate care poate avea un impact negativ asupra calității produsului este declarată de personalul relevant sau devine evidentă în alt mod, accesul la zona de producție sau de control trebuie să fie interzis.
- II.4. În cazul în care sunt necesare pentru a reduce la minimum posibilitatea contaminării încrucișate, restricțiile privind circulația întregului personal (inclusiv a personalului de control al calității, de întreținere și de curățenie) se aplică pe baza principiilor de gestionare a riscurilor în materie de calitate ⁽²⁾. În general, personalul trebuie să nu treacă din zonele în care există expunere la microorganisme vii, organisme modificate genetic/cu genom editat, toxine sau animale în zonele în care sunt manipulate alte produse sau organisme diferite. În cazul în care trecerea este inevitabilă, se pun în aplicare măsuri adecvate de control al contaminării, proporționale cu riscurile.

⁽¹⁾ Vaccinul care conține Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

⁽²⁾ Personalul care intră într-o zonă izolată în care nu au fost manipulate organisme în cadrul unor operațiuni în circuit deschis în ultimele douăsprezece ore nu este considerat ca fiind expus riscului de contaminare, cu excepția cazului în care organismul implicat este un agent biologic în cazul căruia boala corespunzătoare nu există în țara sau zona geografică respectivă sau în cazul căruia boala corespunzătoare face obiectul unor măsuri profilactice sau al unui program de eradicare desfășurat în țara sau zona geografică respectivă.

- II.5. Se pun în aplicare măsuri adecvate pentru a preveni transportul agenților biologici în afara fabricii de către personalul care acționează în calitate de transportator. În funcție de tipul de agent biologic, astfel de măsuri pot include schimbarea completă a îmbrăcămintei și dușul obligatoriu înainte de a părăsi zona de producție.

III. SEDII ȘI ECHIPAMENTE

III.1. Sedii

- III.1.1. Sediile trebuie să fie proiectate astfel încât să se controleze riscurile pentru produs și riscurile pentru mediu. Acest obiectiv poate fi realizat prin utilizarea unor zone izolate, curate sau controlate. În mod concret:

- (a) Agenții biologici vii care sunt foarte patogeni se manipulează în zone izolate (care includ operațiuni de control al calității, servicii de cercetare și diagnosticare etc.). Nivelul de izolare se adaptează la patogenitatea agentului.
- (b) Fără a aduce atingere măsurilor de izolare care pot fi necesare pentru anumite organisme biologice, astfel cum se prevede la litera (a), producția de agenți biologici se poate realiza, în general, în zone controlate, cu condiția ca ea să se desfășoare în echipamente complet închise și sterilizate și ca toate conexiunile relevante să fie efectuate în conformitate cu cerințele stabilite în anexa I.
- (c) Agenții biologici inactivați se manipulează în zone curate. De asemenea, se utilizează zone curate atunci când se manipulează celule neinfectate izolate din organisme multicelulare și, după caz, din medii sterilizate prin filtrare.
- (d) Operațiunile în circuit deschis care implică produse sau componente care nu sunt sterilizate ulterior se efectuează în conformitate cu cerințele stabilite în anexa I, dacă este relevant.
- (e) Cu excepția operațiunilor de amestecare și a operațiunilor ulterioare de umplere (sau atunci când se utilizează sisteme închise), se manipulează un singur agent biologic la un moment dat într-o anumită zonă.
- (f) Operațiunile de producție, cum ar fi întreținerea celulelor, pregătirea mediului, cultivarea virusului etc., care ar putea să cauzeze contaminare, se efectuează în zone separate, cu excepția cazului în care pot fi puse în aplicare măsuri organizatorice și tehnice adecvate pentru a preveni contaminarea.
- (g) Zonele de producție în care sunt manipulați agenți biologici deosebit de rezistenți la dezinfecție (de exemplu, bacterii care formează spori) trebuie să fie separate și dedicate scopului respectiv până când agenții biologici au fost inactivați, cu excepția cazului în care pot fi puse în aplicare măsuri organizatorice și tehnice adecvate pentru a preveni contaminarea.

- III.1.2. Ca parte a strategiei de control al contaminării, gradul de control de mediu al contaminării microbiene și cu particule în sediile de producție se adaptează la substanța activă, la produsul intermediar sau finit și la etapa de producție, ținând seama de nivelul potențial de contaminare a materialelor de start și de riscurile pentru produs. După caz, în conformitate cu principiile de gestionare a riscurilor în materie de calitate, programul de monitorizare a mediului trebuie să fie completat prin includerea unor metode de detectare a prezenței unor microorganisme specifice (de exemplu, organism-gazdă, drojdie, mușcăiuri, bacterii anaerobe etc.).

- III.1.3. Instalațiile de producție și de stocare, procesele și clasificările de mediu trebuie să fie concepute astfel încât să prevină contaminarea externă a produselor. În cazul în care procesele nu sunt închise și, prin urmare, produsul este expus la mediul ambiant imediat (de exemplu, în timpul adăugării de suplimente, medii, tampoane, gaze), se pun în aplicare măsuri de control adecvate, inclusiv controale tehnice și de mediu. Se aplică aspectele relevante abordate în anexa I, inclusiv aspectele legate de clasele de mediu necesare și de controalele asociate.

- III.1.4. Unitățile de tratare a aerului se proiectează, se construiesc și se întrețin pentru a reduce la minimum riscul de contaminare încrucișată între diferite zone de fabricație, pentru a asigura izolarea relevantă, după caz, și ar putea fi necesar ca ele să fie specifice unei zone. Pe baza principiilor de gestionare a riscurilor în materie de calitate, se ia în considerare utilizarea sistemelor de aer cu o singură trecere.

- III.1.5. Pentru procesarea produselor sterile se utilizează zone cu presiune pozitivă, dar presiunea negativă în anumite zone la punctul de expunere a agenților patogeni este acceptabilă din motive de izolare. În cazul în care se utilizează zone cu presiune negativă sau incinte de siguranță pentru procesarea aseptică a materialelor cu riscuri deosebite (de exemplu, agenți patogeni), ele trebuie să fie înconjurate de o zonă curată cu presiune pozitivă de nivel corespunzător. Aceste cascade de presiune trebuie să fie clar definite și monitorizate continuu cu setări de alarmă corespunzătoare.
- III.1.6. Filtrele de ventilație de aer trebuie să fie hidrofobe și validate pentru durata de viață programată și supuse unor teste de integritate la intervale corespunzătoare, pe baza unor principii adecvate de gestionare a riscurilor în materie de calitate.
- III.1.7. Atunci când este necesar pentru a aborda riscurile de contaminare, trecerile pentru echipamente și vestiarele trebuie să dispună de un mecanism de blocare sau de un alt sistem adecvat pentru a preveni deschiderea mai multor uși simultan. Vestiarele trebuie să fie dotate cu aer filtrat la același standard ca cel din zona de lucru și echipate cu instalații de extracție a aerului pentru a realiza o circulație a aerului adecvată, independentă de cea a zonei de lucru. În mod normal, trecerile pentru echipamente trebuie să fie ventilate în același mod, dar pot fi acceptate trecerile neventilate sau cele echipate numai cu aer condiționat.
- III.1.8. Sistemele de drenare trebuie să fie proiectate astfel încât efluenții să poată fi neutralizați sau decontaminați în mod eficace pentru a reduce la minimum riscul de contaminare încrucișată. Se respectă reglementările locale pentru a reduce la minimum riscul de contaminare a mediului extern în funcție de riscul asociat naturii periculoase din punct de vedere biologic a deșeurilor.

Izolare

- III.1.9. Sediile de izolare trebuie să fie proiectate astfel încât să poată fi dezinfectate cu ușurință și să aibă următoarele caracteristici:
- (a) Absența ventilației directe spre exterior.
 - (b) Ventilație cu aer la presiune negativă: Aerul se extrage prin filtre HEPA și nu se recirculează decât către aceeași zonă și cu condiția utilizării unei filtrări HEPA suplimentare (în mod normal, această condiție ar fi îndeplinită prin dirijarea aerului recirculat prin filtrele HEPA normale de alimentare pentru zona respectivă). Reciclarea aerului între zone este acceptabilă numai dacă trece prin două filtre HEPA de evacuare, dintre care primul este monitorizat continuu pentru integritate, și dacă există măsuri adecvate pentru evacuarea în condiții de siguranță a aerului evacuat în cazul în care acest filtru nu funcționează.
În cazul în care se utilizează zone cu presiune negativă în scopul izolării procesării aseptice a materialelor cu riscuri deosebite, ele trebuie să fie combinate cu o zonă curată cu presiune pozitivă de nivel corespunzător (bulă de presiune sau sas cu presiune negativă). Aceste cascade de presiune trebuie să fie clar definite și monitorizate continuu cu setări de alarmă corespunzătoare.
 - (c) Prin derogare de la litera (b), aerul din zonele de fabricație utilizate pentru manipularea organismelor exotice ⁽³⁾ se ventilează prin două seturi de filtre HEPA în serie, iar aerul din zonele de producție nu se recirculă.
 - (d) Se instituie un sistem de colectare și dezinfectare a efluenților lichizi, inclusiv a condensatului contaminat din sterilizatoare, biogeneratoare etc. În plus, deșeurile solide, inclusiv carcasele de animale, se dezinfectează, se sterilizează sau se incinerează, după caz. Filtrele contaminate se îndepărtează printr-o metodă sigură.
 - (e) Vestiarele se proiectează și se utilizează ca sasuri și se echipează cu instalații pentru spălare și duș, dacă este cazul. Diferențele de presiune a aerului trebuie să fie astfel încât să nu existe niciun flux de aer între zona de lucru și mediul exterior sau un risc de contaminare a îmbrăcămintei exterioare purtate în afara zonei.

⁽³⁾ În sensul prezentei anexe, „organism exotic” înseamnă un agent biologic în cazul căruia boala corespunzătoare nu există într-o țară sau zonă geografică relevantă sau în cazul căruia boala face obiectul unor măsuri profilactice sau al unui program de eradicare desfășurat în țara sau zona geografică relevantă.

- (f) Există un sistem de tip sas pentru trecerea echipamentelor, care este construit astfel încât să nu existe niciun flux de aer contaminat între zona de lucru și mediul exterior sau niciun risc de contaminare a echipamentelor din interiorul sasului. Sasul trebuie să aibă o dimensiune adecvată pentru a permite decontaminarea eficientă a suprafeței materialelor care trec prin el. Se ia în considerare posibilitatea de a avea un dispozitiv de temporizare pe dispozitivul de blocare a ușilor pentru a acorda suficient timp pentru ca procesul de decontaminare să fie eficient.
- (g) Dacă este cazul, se utilizează o autoclavă cu ușă dublă și barieră pentru îndepărtarea în siguranță a deșeurilor și introducerea articolelor sterile.

III.1.10. Măsurile și procedurile puse în aplicare în scop de izolare în vederea abordării siguranței operatorilor și a mediului trebuie să nu intre în conflict cu cele necesare pentru asigurarea calității produsului.

Instalație pentru mai multe produse

III.1.11. Fabricarea de produse biologice într-o instalație pentru mai multe produse este acceptabilă în cazul în care sunt puse în aplicare măsuri adecvate de prevenire a contaminării încrucișate, cum ar fi:

- măsuri de prevenire a contaminării încrucișate în zone sau echipamente fără legătură (de exemplu, utilizarea de componente de unică utilizare și măsuri tehnice, cum ar fi sistemele închise);
- proceduri validate de curățare și decontaminare înainte de fabricarea ulterioară a altor produse, incluzând și sistemul de încălzire, ventilație și aer condiționat (HVAC);
- monitorizarea mediului în zonele adiacente – în timpul fabricării și după finalizarea operațiunilor de curățare și decontaminare – într-un mod specific pentru microorganismul implicat în procesul de fabricație. Riscurile care decurg din utilizarea anumitor echipamente de monitorizare (de exemplu, monitorizarea particulelor în suspensie) în zonele de manipulare a organismelor vii și/sau care formează spori trebuie să fie luate în considerare în mod corespunzător;
- controale privind circulația/îndepărtarea produselor, a echipamentelor, a echipamentelor auxiliare (de exemplu, pentru calibrare și validare) și a articolelor de unică folosință pentru a preveni contaminarea altor zone, a altor produse sau a diferitelor etape ale produselor (de exemplu, prevenirea contaminării produselor inactivate sau a toxoidelor cu produse neinactivate);
- fabricare pe bază de campanie.

În cazul în care producția implică fabricarea mai multor loturi mici din materiale de start diferite se iau în considerare factori precum starea de sănătate a donatorilor și riscul de pierdere totală a produsului atunci când se analizează acceptarea fabricării în paralel.

III.1.12. Pentru operațiunile de finalizare (formulare, umplere și ambalare), evaluarea necesității unor instalații specifice trebuie să ia în considerare și caracteristicile specifice ale produsului biologic în cauză și caracteristicile altor produse, inclusiv ale oricăror produse nebiologice, manipulate în aceeași instalație.

Alte măsuri de control pentru operațiunile de finalizare pot include necesitatea unor secvențe de adăugare, viteze de amestecare, controale privind timpul și temperaturi specifice, limite de expunere la lumină, precum și proceduri de izolare și curățare în caz de scurgeri.

III.2. **Echipamente**

III.2.1. Echipamentele utilizate în timpul manipulării organismelor vii și a celulelor, inclusiv echipamentele utilizate pentru prelevarea de probe, trebuie să fie adecvate pentru a preveni contaminarea în timpul procesării, pentru a facilita decontaminarea și sterilizarea (după caz) și pentru a evita orice amestec între organisme sau produse diferite.

Se acordă o atenție deosebită măsurilor de control pentru evitarea contaminării încrucișate de la părți ale echipamentelor care nu sunt fixate, cum ar fi țevile, supapele și filtrele (de exemplu, identificarea corespunzătoare a funcției acestora).

- III.2.2. Echipamentele utilizate pentru stocarea agenților biologici sau a produselor biologice trebuie să fie adecvate și utilizate astfel încât să se prevină orice posibil amestec. Toate articolele stocate se etichetează în mod clar și lipsit de ambiguități și în recipiente etanșe.
- III.2.3. Dacă este cazul, echipamentele trebuie să fie prevăzute cu sisteme de înregistrare și/sau de alarmă (de exemplu, echipamentele care necesită controlul temperaturii). Pentru a evita defecțiunile, se pune în aplicare un sistem de întreținere preventivă, împreună cu analiza tendințelor datelor înregistrate.
- III.2.4. Echipamentele de închidere utilizate pentru izolarea primară se proiectează și se testează periodic pentru a asigura prevenirea scurgerii agenților biologici în mediul de lucru imediat. Orificiile de intrare și de ieșire a gazelor se protejează astfel încât să se obțină o izolare adecvată, de exemplu prin utilizarea de filtre hidrofobe de sterilizare. Introducerea sau îndepărtarea materialului trebuie să se efectueze cu ajutorul unui sistem închis sterilizabil sau, eventual, al unui flux de aer laminar corespunzător.
- III.2.5. Dacă este necesar, echipamentele se sterilizează în mod corespunzător printr-o metodă validată. Echipamentele utilizate pentru purificare, separare sau concentrare se sterilizează sau se dezinfectează cel puțin între fiecare utilizare pentru produse diferite. Efectul metodelor de sterilizare asupra eficacității și valabilității echipamentelor se studiază pentru a se determina durata de viață a echipamentelor.
- III.2.6. Dacă este cazul, se utilizează sisteme de tip „curățare la fața locului” ⁽⁴⁾ și „abur la fața locului” ⁽⁵⁾ („sterilizare la fața locului”). Supapele de pe recipientele de fermentare trebuie să fie complet sterilizabile cu abur.
- III.2.7. Încărcarea liofilizatoarelor necesită o zonă curată/izolată adecvată. Descărcarea liofilizatoarelor contaminează mediul imediat. Prin urmare, în cazul liofilizatoarelor cu un singur capăt, camera curată se decontaminează înainte de introducerea în zonă a unui nou lot de fabricație, cu excepția cazului în care lotul respectiv implică același (aceleași) organism(e). Liofilizatoarele cu uși duble se sterilizează după fiecare ciclu, cu excepția cazului în care sunt deschise într-o zonă curată. Sterilizarea liofilizatoarelor se efectuează în conformitate cu anexa I. În cazul în care se lucrează în campanie, ele se sterilizează cel puțin după fiecare campanie.

IV. ANIMALE

Utilizarea animalelor sau a materialelor de origine animală în fabricarea de produse medicinale veterinare trebuie să facă obiectul unor cerințe suplimentare specifice:

- (a) Substanțele și produsele biologice trebuie să respecte cea mai recentă versiune a Notei de îndrumare privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților encefalopatiilor spongiforme animale prin medicamente de uz uman și veterinar.
- (b) Specificațiile pentru materialele de origine animală trebuie să ia în considerare aspecte precum vârsta, greutatea și starea de sănătate a animalelor, după caz și în conformitate cu termenii autorizației de comercializare.
- (c) Dacă este cazul, trebuie respectate cerințele din farmacopee, inclusiv necesitatea efectuării unor teste specifice în etape definite.
- (d) Se instituie un program de sănătate pentru monitorizarea agenților adventițiali care determină motive de îngrijorare (boli zoonotice, boli ale animalelor sursă). Pentru instituirea unui astfel de program se obține consiliere de specialitate. În special, atunci când se efectuează evaluarea factorilor de risc și de atenuare, se iau în considerare rapoarte din surse de încredere privind prevalența bolilor la nivel național. Printre aceste surse se numără Organizația Mondială pentru Sănătatea Animalelor (OMSA) ⁽⁶⁾, precum și informații privind programul (programele) de monitorizare și control al sănătății la nivel național și local.

⁽⁴⁾ În sensul prezentei anexe, „curățare la fața locului” înseamnă o metodă, de obicei automatizată, utilizată pentru curățarea suprafețelor interioare ale echipamentelor, ale țevelor, ale recipientelor și ale accesoriilor asociate, fără dezasamblarea lor.

⁽⁵⁾ În sensul prezentei anexe, „abur la fața locului” înseamnă o metodă, de obicei automatizată, de sterilizare a suprafețelor interioare ale echipamentelor, ale țevelor, ale recipientelor și ale accesoriilor asociate prin utilizarea aburului, fără dezasamblarea echipamentelor.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/en/home>.

- (e) Cazurile de îmbolnăvire a animalelor sursă/donatoare se investighează în ceea ce privește caracterul adecvat al acestora și caracterul adecvat al animalelor aflate în contact pentru utilizare continuă (în procesul de fabricație, ca surse de materiale de start și de materii prime, în controlul calității și în testarea siguranței). Deciziile se documentează.

Se instituie o procedură de analiză retrospectivă pentru a fundamenta procesul decizional cu privire la continuitatea caracterului adecvat al substanței active biologice sau a produsului medicinal în care au fost utilizate sau încorporate materiale de start sau materii prime de origine animală. Acest proces decizional poate include retestarea probelor reținute din colectările anterioare de la același animal donator (dacă este cazul) pentru a stabili ultima donare negativă.

Perioada de așteptare a agenților terapeutici utilizați pentru tratarea animalelor sursă/donatoare se documentează și se utilizează pentru a determina eliminarea animalelor respective din program de-a lungul unor perioade definite.

- (f) Se acordă o atenție deosebită prevenirii și monitorizării infecțiilor la animalele sursă/donatoare, inclusiv abordării aspectelor privind aprovizionarea, instalațiile, creșterea animalelor, procedurile de biosecuritate, regimurile de testare sau controlul materialelor de așternut și al materiilor prime destinate hranei animale. Aceste aspecte sunt deosebit de relevante pentru animalele fără agenți patogeni specificați (*) pentru care trebuie îndeplinite cerințele monografiei PhEur. Pentru alte categorii de animale (de exemplu, cârduri sau cirezi sănătoase) se definesc adăposturile și monitorizarea sănătății.
- (g) În cazul produselor fabricate utilizând animale care au fost modificate genetic sau al căror genom a fost editat, se menține trasabilitatea în crearea acestor animale de la animalele sursă.
- (h) Adăposturile pentru animalele utilizate în producția și controlul substanțelor active biologice și al produselor medicinale trebuie să fie separate de zonele de producție și de control. Aceste adăposturi trebuie să facă obiectul unor măsuri de izolare și/sau de curățare corespunzătoare și să fie separate de alte adăposturi pentru animale. Este deosebit de important să se asigure izolarea adecvată a adăposturilor în care se află animalele utilizate pentru controlul calității care implică utilizarea de agenți biologici patogeni.
- (i) La unitatea de producție, animalele, agenții biologici și testele efectuate pe acestea trebuie să fie identificate în mod corespunzător pentru a preveni orice risc de confuzie și pentru a controla toate pericolele identificate.
- (j) Se pun în aplicare măsuri adecvate pentru a asigura calitatea și trasabilitatea materialelor de origine animală provenite de la abatoare. În special, contractul/acordul de furnizare încheiat cu abatorul trebuie să abordeze măsurile necesare pentru a asigura trasabilitatea materialelor obținute, precum și punerea în aplicare a unor măsuri adecvate de igienă și a altor măsuri de control necesare la abator.
- (k) Se aplică controale adecvate (bazate pe principiile de gestionare a riscurilor în materie de calitate) de-a lungul lanțului de aprovizionare și în timpul transportului animalelor sau al materialelor de origine animală utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare, incluzând o documentație detaliată pentru a asigura trasabilitatea. Se asigură trasabilitatea, inclusiv circulația materialului între locurile de colectare inițială, purificarea (purificările) parțială (parțiale) și finală (finale), locurile de stocare, dispeceratele, consolidatorii și agenții de intermediere. Detaliile acestor aranjamente se înregistrează și orice încălcări se înregistrează, se investighează și se iau măsuri în consecință.

(*) În sensul prezentei anexe, „fără agenți patogeni specificați” înseamnă animale care nu sunt contaminate cu agenți patogeni specificați. Aceste cârduri sau cirezi partajează un mediu comun și au propriii lor îngrijitori care nu au contact cu grupuri fără agenți patogeni nespecificați.

V. MATERIALE DE START ȘI MATERII PRIME

- V.1. Sursa, originea și caracterul adecvat al materialelor de start și al materiilor prime biologice (de exemplu, crioprotectori, celule de hrănire, reactivi, medii de cultură, tampoane, ser, enzime, citokine, factori de creștere) se definesc clar în specificații scrise. Specificațiile trebuie să includă cerințe în materie de calitate necesare pentru a asigura caracterul adecvat al materialelor pentru utilizarea preconizată și pentru a reduce la minimum variabilitatea (acoperind aspecte relevante ale producției și controlului). Controalele microbiologice sunt deosebit de importante. Specificațiile stabilite trebuie să respecte termenii autorizației de comercializare. Materialele de start și materiile prime se identifică în mod corespunzător pe parcursul diferitelor etape de producție.
- V.2. În cazul în care rezultatele testului (testelor) necesar(e) pentru eliberarea materialelor de start necesită mult timp (de exemplu, testul de sterilitate), se poate permite procesarea materialelor de start înainte ca rezultatele testului (testelor) să fie disponibile, cu condiția ca riscul utilizării unui material cu potențial de eșec și impactul său potențial asupra altor loturi să fie înțelese și evaluate în conformitate cu principiile de gestionare a riscurilor în materie de calitate. În astfel de cazuri, eliberarea unui produs finit trebuie să fie condiționată de rezultate satisfăcătoare ale acestor teste.
- V.3. Se evaluează riscul de contaminare a materialelor de start și a materiilor prime în timpul trecerii acestora de-a lungul lanțului de aprovizionare, cu un accent deosebit pe EST. Se iau în considerare, în plus, materialele care intră în contact direct cu echipamentele de fabricație sau cu produsul (cum ar fi mediile utilizate în experimentele de umplere cu medii și lubrifiții care pot intra în contact cu produsul).
- V.4. Se pune în aplicare o strategie de control pentru protejarea produsului și pregătirea soluțiilor, a tampoanelor și a altor adaosuri, pe baza principiilor stabilite în anexa 1. Controalele necesare pentru calitatea materialelor de start și a materiilor prime și pentru procesul de fabricație aseptice sunt deosebit de importante pentru produsele pentru care sterilizarea finală nu este posibilă.
- V.5. În cazul în care este necesară sterilizarea materialelor de start și a materiilor prime, ea se efectuează – dacă este posibil – prin căldură. Dacă este necesar, se pot utiliza și alte metode adecvate pentru inactivarea materialelor biologice (de exemplu, iradierea și filtrarea).
- V.6. În general, se evită utilizarea antibioticelor în etapele inițiale de fabricație pentru a reduce biosarcina (de exemplu, biosarcina asociată cu obținerea de celule și țesuturi vii). Utilizarea lor se justifică în mod corespunzător. În astfel de cazuri, prezența antibioticelor se elimină din procesul de fabricație în etapa specificată în autorizația de comercializare.
- V.7. Se pun în aplicare măsuri adecvate de-a lungul întregului lanț de aprovizionare pentru a asigura trasabilitatea substanțelor de origine animală și umană care sunt utilizate în fabricarea produselor medicinale veterinare.

Informațiile privind sănătatea donatorului (uman sau animal) care au un impact asupra calității produsului medicinal veterinar și care devin disponibile după achiziționare trebuie să fie luate în considerare în procedurile de rechemare.

VI. SISTEM DE LOTURI DE SĂMÂNȚĂ ȘI DE BĂNCI DE CELULE

- VI.1. Pentru a preveni modificarea nedorită a proprietăților care poate rezulta din subculturi repetate sau generații multiple, producția de substanțe și produse biologice obținute prin cultură microbiană, cultură celulară sau înmulțire în embrioni și animale trebuie să se bazeze pe un sistem de loturi matcă și de sămânță de lucru ^(*) și/sau bănci de celule master și de lucru ^(*).

^(*) În sensul prezentei anexe, „lot matcă” înseamnă o cultură a unui microorganism distribuită dintr-un singur lot în recipiente și procesată împreună în cadrul unei singure operațiuni, astfel încât să se asigure uniformitatea și stabilitatea și să se prevină contaminarea.

În sensul prezentei anexe, „lot de sămânță de lucru” înseamnă o cultură a unui microorganism derivată din lotul matcă și destinată utilizării în producție.

^(*) În sensul prezentei anexe, „bancă de celule master” înseamnă o cultură de celule distribuită în recipiente în cadrul unei singure operațiuni, procesată împreună și stocată astfel încât să se asigure uniformitatea și stabilitatea și să se prevină contaminarea.

În sensul prezentei anexe, „bancă de celule de lucru” înseamnă o cultură de celule derivată din banca de celule master și destinată utilizării la prepararea culturilor celulare utilizate în producție. Banca de celule de lucru modificate genetic/cu genom editat este utilizată cu același înțeles, dar pentru plantele sau animalele care au fost modificate genetic sau al căror genom a fost editat.

- VI.2. Numărul de generații (dubluri, pasaje) între lotul de sămânță sau banca de celule, substanța biologică activă și produsul finit trebuie să fie în conformitate cu specificațiile din autorizația de comercializare.
- VI.3. În cadrul gestionării ciclului de viață al produsului, înființarea loturilor de sămânță și a băncilor de celule, inclusiv a generațiilor master și de lucru, se efectuează în circumstanțe care pot fi demonstrate adecvate, inclusiv într-un mediu controlat care este adecvat pentru a proteja lotul de sămânță și banca de celule, precum și personalul care le manipulează. În plus, în timpul înființării lotului de sămânță și a băncii de celule, niciun alt material viu sau infecțios (de exemplu, virus, linii celulare sau tulpini celulare) nu se manipulează simultan în aceeași zonă sau de către aceleași persoane.
- VI.4. Pentru etapele anterioare generării lotului matcă sau a băncii de celule master, în care se pot aplica numai principiile BPF, trebuie să fie disponibilă documentația care să susțină trasabilitatea, inclusiv în ceea ce privește componentele utilizate în timpul dezvoltării cu un impact potențial asupra siguranței produsului (de exemplu, reactivi de origine biologică), de la sursa inițială și dezvoltarea genetică, dacă este cazul. Pentru vaccinuri, este necesară conformitatea cu cerințele prevăzute în monografia privind vaccinurile de uz veterinar din Farmacopeea Europeană 01/2023:0062.
- VI.5. În urma înființării băncilor de celule master și de celule de lucru și a loturilor matcă și de sămânță de lucru, se respectă procedurile de carantină și eliberare, inclusiv caracterizarea și testarea adecvată a contaminanților. Adecvarea lor continuă pentru utilizare trebuie să fie demonstrată suplimentar prin consecvența caracteristicilor și calității loturilor succesive de produse. Dovezile privind stabilitatea și prelevarea semințelor și a băncilor se documentează, iar evidențele se păstrează într-un mod care să permită evaluarea tendințelor.
- VI.6. Loturile de sămânță și băncile de celule se stocheză și se utilizează astfel încât să se reducă la minimum riscurile de contaminare (de exemplu, se stocheză în faza de vapori a azotului lichid în recipiente sigilate) sau de alterare. Măsurile de control pentru stocarea diferitelor semințe și/sau celule în aceeași zonă sau în aceleași echipamente trebuie să împiedice amestecarea și să țină seama de natura infecțioasă a materialelor pentru a preveni contaminarea încrucișată.
- VI.7. Recipientele de stocare se sigilează, se etichetează în mod clar și se păstrează la o temperatură adecvată. Se păstrează un inventar al stocurilor. Temperatura de stocare se înregistrează în mod continuu și, dacă este cazul, se monitorizează nivelul azotului lichid. Se înregistrează abaterea de la limitele stabilite și acțiunile corective și preventive întreprinse.
- VI.8. Este de dorit să se împartă stocurile și să se depoziteze stocurile împărțite în locuri diferite, astfel încât să se reducă la minimum riscurile de pierdere totală. Controalele efectuate în astfel de locuri trebuie să ofere garanțiile menționate la punctele anterioare.
- VI.9. Condițiile de depozitare și manipulare a stocurilor trebuie să fie gestionate în conformitate cu aceleași proceduri și aceiași parametri. După scoaterea recipientelor din sistemul de gestionare a loturilor de sămânță/băncilor de celule, recipientele nu se repun în stoc.
- VII. PRODUCȚIE
- VII.1. Principiile de gestionare a riscurilor în materie de calitate trebuie să fie puse în aplicare în toate etapele de fabricare a produselor medicinale veterinare pentru a reduce la minimum variabilitatea proceselor și pentru a spori reproductibilitatea. Eficacitatea măsurilor puse în aplicare trebuie să fie reevaluată în cursul evaluărilor calității produselor.
- VII.2. Parametrii critici operaționali (ai procesului) și alți parametri de intrare care afectează calitatea produsului trebuie să fie identificați, validați, documentați și să se demonstreze că sunt menținuți în limitele necesare.
- VII.3. Modificările introduse în procesul de fabricație trebuie să respecte cerințele prevăzute la articolul 26 alineatul (3). În plus, efectele cumulative ale modificărilor introduse în procesul de fabricație asupra calității, siguranței și eficacității produsului finit se evaluează periodic.

- VII.4. În cazul în care se utilizează materiale de start provenite de la donatori diferiți, se pun în aplicare controale adecvate pentru a reduce la minimum riscul de contaminare încrucișată sau de amestecare.
- VII.5. În cazul materialelor biologice care nu pot fi sterilizate (de exemplu, prin filtrare), procesarea se efectuează aseptice pentru a reduce la minimum introducerea de contaminanți. Se pun în aplicare cerințele privind fabricarea aseptice prevăzute în anexa I.
- VII.6. Termenii autorizației de comercializare sau – după caz – monografiile din farmacopee trebuie să stabilească dacă și până la ce etapă substanțele și materialele utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare biologice pot avea un nivel definit de biosarcină sau trebuie să fie sterile. Se pun în aplicare controale corespunzătoare pentru a se asigura respectarea limitelor specificate.
- VII.7. Se pun în aplicare măsuri adecvate pe parcursul tuturor etapelor de producție și al controalelor pentru a preveni sau a reduce la minimum apariția biosarcinii nedorite și a metaboliților asociați și a endotoxinelor asociate.
- VII.8. Se pune în aplicare o strategie de control pentru intrarea articolelor și a materialelor în zonele de producție, pe baza principiilor de gestionare a riscurilor în materie de calitate. După caz, se pun în aplicare următoarele:
- (a) În cazul proceselor aseptice, articolele și materialele termostabile care intră într-o zonă curată/izolată ⁽¹⁰⁾ trebuie să treacă, de preferință, printr-o autoclavă sau printr-un cuptor cu capăt dublu. Articolele și materialele termolabile trebuie să intre printr-un sac, cu uși blocate, unde trebuie să fie supuse unor proceduri eficiente de igienizare a suprafețelor. Sterilizarea articolelor și a materialelor în altă parte este acceptabilă cu condiția să se utilizeze mai multe ambalaje, în funcție de numărul de etape de intrare în zona curată, și să intre printr-un sac, cu precauții adecvate de igienizare a suprafețelor.
 - (b) Echipamentele, articolele din sticlă, suprafețele exterioare ale recipientelor pentru produse și alte materiale de acest tip se dezinfectează înainte de a fi transferate dintr-o zonă izolată, utilizând o metodă validată. Numai minimul absolut de materiale trebuie să intre sau să iasă din zonă.
 - (c) Deșeurile lichide sau solide, cum ar fi resturile după recoltarea ouălor, flacoanele de cultură de unică folosință, culturile nedorite sau agenții biologici, se sterilizează și se dezinfectează, de preferință, înainte de a fi transferate dintr-o zonă izolată. Cu toate acestea, în unele cazuri pot fi adecvate alternative, cum ar fi utilizarea de țevi sau recipiente sigilate.
 - (d) În cazul în care materiile prime relevante/critice (cum ar fi mediile de cultură și tampoanele) trebuie măsurate sau cântărite în timpul procesului de producție (de exemplu, din cauza preocupărilor legate de variabilitate), stocurile mici de astfel de materii prime pot fi păstrate în zona de producție pentru o durată specificată, pe baza unor criterii definite (de exemplu, pe durata fabricării lotului sau a campaniei).
- VII.9. Se demonstrează că proprietățile de stimulare a creșterii ale mediilor de cultură sunt adecvate pentru utilizarea preconizată. Dacă este posibil, mediile se sterilizează *in situ*.
- VII.10. Adăugarea de materiale sau de culturi în fermentatoare și în alte vase și prelevarea de probe se efectuează în condiții atent controlate pentru a preveni contaminarea și, în cazul microorganismelor vii, ieșirea acestora. Se verifică dacă recipientele sunt corect conectate atunci când are loc adăugarea sau prelevarea de probe. Gazele, mediile, substanțele acide sau alcaline, agenții de distrugere a spumei și alte materiale introduse în biogeneratoarele sterile trebuie să fie sterile, după caz.
- VII.11. Poate fi necesară monitorizarea continuă a anumitor procese de producție, cum ar fi, de exemplu, fermentarea (de exemplu, monitorizarea continuă a unor parametri precum temperatura, pH-ul, pO₂, CO₂ și rata de alimentare sau sursa de carbon în ceea ce privește creșterea celulelor), iar aceste date trebuie să facă parte din evidențele privind lotul. Se acordă o atenție deosebită controalelor calității necesare în cazul utilizării culturii continue.

⁽¹⁰⁾ În sensul prezentei anexe, „zonă curată/izolată” înseamnă o zonă construită și exploatată astfel încât să atingă simultan obiectivele unei zone curate și ale unei zone izolate.

- VII.12. Formarea de picături și producerea de spumă se evită sau se reduc la minimum pe cât posibil în timpul fabricației. Centrifugarea și amestecarea produselor pot duce la formarea de aerosoli. Prin urmare, astfel de activități trebuie să fie izolate în mod adecvat în vederea reducerii la minimum a riscului de contaminare încrucișată sau, după caz, a riscurilor pentru operatori sau pentru mediu.
- VII.13. Scăpările accidentale, în special de organisme vii, se tratează rapid și în condiții de siguranță. Măsurile de decontaminare validate trebuie să fie disponibile pentru fiecare organism sau grup de organisme înrudite. În cazul în care sunt implicate tulpini diferite de specii de bacterii unice sau virusuri foarte similare, procesul de decontaminare poate fi validat cu o singură tulpină reprezentativă, cu excepția cazului în care există motive să se creadă că ele pot varia semnificativ în ceea ce privește rezistența lor la agentul (agenții) implicat (implicați).
- VII.14. Materialele de producție și control, inclusiv documentele, care sunt în mod evident contaminate, cum ar fi prin scurgeri sau aerosoli sau de un organism potențial periculos, trebuie să fie decontaminate în mod corespunzător, în caz contrar informațiile trebuie să fie transferate prin alte mijloace.
- VII.15. Se iau măsuri de precauție pentru a se evita contaminarea sau confuziile în timpul incubării. Se utilizează incubatoare separate pentru recipientele infectate și neinfectate și, de asemenea, în general, pentru diferite organisme sau celule. Incubatoarele care conțin mai multe organisme sau tipuri de celule sunt acceptabile numai dacă se iau măsuri adecvate pentru sigilarea, decontaminarea suprafeței și separarea recipientelor. Vasele de cultură și orice alt recipient se etichetează cu atenție și în mod clar. Se stabilesc proceduri specifice de curățare/decontaminare pentru incubatoare.
- VII.16. În cazurile în care în timpul fabricării se efectuează un proces de inactivare sau de eliminare a virusului, se iau măsuri pentru a se evita riscul de recontaminare a produselor tratate cu produse netratate. Recipientele care conțin produse inactivate nu se deschid sau nu se prelevă probe din ele în zone în care există agenți biologici vii. În cazul produselor sterile și al fabricării aseptice, manipularea trebuie să fie efectuată în conformitate cu anexa I.
- VII.17. Procesul de inactivare pentru organismele vii se validează. În cazul produselor care sunt inactivate prin adăugarea unui reactiv (de exemplu, microorganisme în cursul fabricării vaccinurilor), procesul trebuie să asigure inactivarea completă a organismului viu și să prevină orice contaminare ulterioară de pe orice suprafață a echipamentelor.
- VII.18. În cazul în care echipamentele de cromatografie sunt utilizate la fabricarea în campanie și în medii cu mai multe produse, se pune în aplicare o strategie de control adecvată (bazată pe principiile de gestionare a riscurilor) pentru matrici, carcase și echipamentele asociate. Este descurajată reutilizarea aceleiași matrici în diferite etape de procesare. Atunci când se recurge la ea, o astfel de reutilizare trebuie să fie susținută de date de validare adecvate. Se definesc criteriile de acceptare, condițiile de funcționare, metodele de regenerare, durata de viață și metodele de igienizare sau sterilizare a coloanelor cromatografice.
- VII.19. Cerințele aplicabile atunci când se utilizează echipamente și materiale iradiate sunt stabilite în anexa VII.
- VII.20. Umplerea se efectuează cât mai curând posibil după producție. Recipientele cu produse în vrac înainte de umplere trebuie să fie sigilate, etichetate în mod corespunzător și stocate în condiții de temperatură specificate.
- VII.21. În cazul în care există o întârziere între umplerea recipientelor finale și etichetarea și ambalarea acestora, se stabilesc proceduri pentru stocarea recipientelor neetichetate, pentru a preveni confuziile și pentru a asigura condiții de stocare satisfăcătoare. Se acordă o atenție deosebită stocării produselor termolabile sau fotosensibile. Temperaturile de stocare trebuie să fie specificate.
- VII.22. În cazul în care produsele finite sau intermediare prezintă riscuri specifice, se pune în aplicare un sistem care să asigure integritatea și închiderea recipientelor după umplere și se stabilesc proceduri pentru tratarea eventualelor scurgeri sau scăpări. De asemenea, trebuie să existe proceduri privind operațiunile de umplere și de ambalare pentru a menține produsul în limitele specificate relevante, de exemplu în ceea ce privește timpul și/sau temperatura.

VII.23. Manipularea flacoanelor (inclusiv montarea capacelor acestora) care conțin agenți biologici vii se efectuează astfel încât să se prevină contaminarea altor produse sau ieșirea agenților vii în mediul de lucru sau în mediul extern. Viabilitatea acestor organisme și clasificarea lor biologică trebuie să fie luate în considerare în cadrul gestionării acestor riscuri.

VII.24. Se asigură caracterul adecvat al materialelor de ambalare primară, având în vedere caracteristicile produsului și condițiile de stocare (de exemplu, produsele care ar trebui stocate la temperaturi foarte joase). Se verifică compatibilitatea etichetelor cu temperaturile de stocare foarte mici, în cazul în care se utilizează astfel de temperaturi.

VIII. CONTROLUL CALITĂȚII

VIII.1. Întrucât controalele vizând produsele biologice implică, de obicei, tehnici analitice biologice, care au, de regulă, o variabilitate mai mare decât determinările fizico-chimice, se acordă o atenție deosebită controalelor proceselor. Se efectuează testare în cadrul controalelor proceselor în etapele adecvate de producție pentru a controla condițiile care sunt importante pentru calitatea produsului finit. Se acordă o atenție deosebită controalelor calității atunci când se utilizează cultura continuă.

VIII.2. Poate fi necesară monitorizarea continuă a datelor în timpul unui proces de producție, de exemplu monitorizarea parametrilor fizici în timpul fermentării.

VIII.3. Poate fi necesar să se păstreze probe de produse intermediare în cantitate suficientă și în condiții de stocare adecvate pentru a permite repetarea sau confirmarea unui control al loturilor.

VIII.4. În cazul în care produsele intermediare pot fi depozitate perioade lungi de timp (zile, săptămâni sau mai mult), se ia în considerare să se includă în programul continuu care vizează stabilitatea loturile de produse finite fabricate din materiale care au fost păstrate pe durata lor maximă de păstrare în cadrul proceselor.

VIII.5. Monitorizarea continuă a stabilității poate necesita testarea pe animale. În astfel de cazuri, atunci când nu sunt disponibile metode alternative de testare și în vederea reducerii utilizării animalelor în scopul testării, frecvența testării poate fi adaptată în conformitate cu o abordare bazată pe riscuri. Eșantionarea extremelor și cea matricială pot fi aplicate dacă sunt justificate din punct de vedere științific în protocolul de stabilitate.

VIII.6. În cazul produselor celulare, testele de sterilitate se efectuează pe culturi de celule sau pe bănci de celule fără antibiotice, pentru a demonstra absența contaminării bacteriene și fungice și pentru a putea detecta organismele pretențioase, după caz.

VIII.7. În cazul produselor medicamentoase biologice cu o perioadă de valabilitate scurtă (și anume o perioadă de 14 zile sau mai puțin) care necesită certificarea loturilor înainte de finalizarea tuturor testelor de control al calității produselor finite (de exemplu, teste de sterilitate), se instituie o strategie de control adecvată, ținând seama de caracteristicile specifice ale produsului și ale procesului de fabricație și de controalele și atributele materialelor de start și ale materiilor prime. Este necesară o descriere detaliată a procedurii de eliberare, inclusiv a responsabilităților diferiților membri ai personalului implicați în evaluarea producției și a datelor analitice. Se efectuează o evaluare continuă a eficacității sistemului de asigurare a calității, incluzând evidențe păstrate într-un mod care să permită evaluarea tendințelor.

În cazul în care testele produselor finite nu sunt disponibile din cauza perioadei de valabilitate scurte, se pot lua în considerare metode alternative de obținere a unor date echivalente pentru a permite certificarea lotului inițial (de exemplu, metode microbiologice rapide). Procedura de certificare și de eliberare a loturilor poate fi efectuată în două sau mai multe etape:

- evaluarea (de către o persoană desemnată) a evidențelor privind procesarea loturilor, a rezultatelor monitorizării mediului (dacă sunt disponibile), a tuturor abaterilor de la procedurile standard și a rezultatelor analitice disponibile;

- evaluarea testelor analitice finale și a altor informații disponibile pentru certificarea finală de către persoana calificată. Trebuie să existe în vigoare o procedură de descriere a măsurilor care trebuie luate în cazul în care se obțin rezultate ale testelor care nu corespund specificațiilor. Astfel de evenimente se investighează complet și se documentează acțiunile corective și preventive relevante întreprinse pentru a preveni repetarea.

IX. CERINȚE SPECIFICE PENTRU ANUMITE TIPURI DE PRODUSE

IX.1. **Produse care conțin alergeni**

Pentru produsele care conțin alergeni se aplică următoarele cerințe suplimentare:

- (a) Materialele-sursă trebuie să fie descrise suficient de detaliat pentru a asigura consecvența furnizării lor, de exemplu, denumirea comună și cea științifică, originea, natura, limitele contaminanților, metoda de colectare. Materialele obținute de la animale trebuie să provină din surse sănătoase. Se instituie măsuri de biosecuritate adecvate pentru coloniile (de exemplu acarieni, animale) utilizate pentru extragerea alergenilor. Produsele care conțin alergeni se stochează în condiții definite pentru a reduce la minimum deteriorarea.
- (b) Etapele procesului de producție, inclusiv etapele de pretratare, extracție, filtrare, dializă, concentrare sau liofilizare, se descriu în detaliu și se validează.
- (c) Se descriu procesele de modificare pentru fabricarea extractelor de alergeni modificați (de exemplu, substanțe alergenice⁽¹¹⁾, conjugate). Produsele intermediare din procesul de fabricație trebuie să fie, de asemenea, identificate și controlate.
- (d) Amestecurile de extracte de alergeni se prepară din extracte individuale din materiale-sursă singulare. Fiecare extract individual se consideră ca fiind o singură substanță activă.

Pentru alergenii recombinanți, se aplică, de asemenea, cerințele suplimentare din secțiunea IV.4.

IX.2. **Produse pe bază de imunoseruri de origine animală**

Pentru produsele pe bază de imunoseruri de origine animală se aplică următoarele cerințe suplimentare:

- (a) Se acordă o atenție deosebită controlului antigenilor de origine biologică pentru a asigura calitatea, uniformitatea și absența contaminării acestora cu agenți adventițiali. Prepararea materialelor utilizate pentru imunizarea animalelor-sursă (de exemplu, antigeni, cărași de haptene⁽¹²⁾, adjuvanți, agenți de stabilizare), precum și condițiile de stocare a acestor materiale imediat înainte de imunizare trebuie să fie în conformitate cu procedurile documentate.
- (b) Programele de imunizare, de testare a sângerei și de recoltare a sângelui trebuie să fie conforme cu termenii autorizației de comercializare.
- (c) Condițiile de fabricație pentru prepararea subfragmentelor de anticorpi [de exemplu, Fab sau F(ab')₂] și orice alte modificări ulterioare trebuie să fie conforme cu parametrii validați. În cazul în care astfel de enzime sunt formate din mai multe componente, se asigură coerența lor.

IX.3. **Vaccinuri**

Pentru vaccinuri se aplică următoarele cerințe suplimentare:

- (a) În cazul în care se utilizează ouă, se asigură starea de sănătate a tuturor cârdurilor-sursă utilizate pentru producția de ouă (indiferent dacă sunt cârduri fără agenți patogeni specificați sau sănătoase).
- (b) Se validează integritatea recipientelor utilizate pentru stocarea produselor intermediare și timpul de menținere.
- (c) Ordinea adăugării ingredientelor active, a adjuvanților și a excipienților în timpul formulării unui produs intermediar sau finit trebuie să fie conformă cu specificațiile.

⁽¹¹⁾ Alergeni care sunt modificați chimic pentru a reduce reactivitatea IgE.

⁽¹²⁾ O moleculă cu masă moleculară mică, care nu este antigenică în sine decât dacă este conjugată cu o moleculă „căraș”.

- (d) În cazul în care fabricarea sau testarea implică manipularea unor organisme cu un nivel de siguranță biologică mai mare (de exemplu, tulpini panzootice de vaccin), se iau măsuri de izolare corespunzătoare în conformitate cu cerințele naționale relevante. Aprobările relevante trebuie să fie disponibile pentru verificare.

IX.4. **Produse recombinante**

Pentru produsele recombinante se aplică următoarele cerințe suplimentare:

- (a) Condițiile procesului în timpul creșterii celulare, al expresiei și purificării proteinelor se mențin în parametri validați pentru a asigura coerența producției cu o gamă definită de impurități. În funcție de tipul de celulă utilizată în producție, pot fi necesare măsuri suplimentare pentru a asigura siguranța virală. În cazul în care procesul de fabricație implică recoltări multiple, perioada de cultivare continuă trebuie să se încadreze în limitele specificate.
- (b) Procesele de purificare pentru eliminarea proteinelor, a acizilor nucleici, a carbohidraților, a virusurilor și a altor impurități nedorite din celulele gazdă trebuie să se încadreze în limitele validate definite.

IX.5. **Produse care conțin anticorpi monoclonali**

Pentru produsele care conțin anticorpi monoclonali se aplică următoarele cerințe suplimentare:

- (a) Anticorpii monoclonali pot fi produși din hibridomi sau prin tehnologia ADN-ului recombinant. Se adoptă măsurile de control corespunzătoare diferitelor celule-sursă (inclusiv celule de hrănire, dacă sunt utilizate) și materialelor utilizate pentru stabilirea liniei de hibridomi/celule, pentru a asigura calitatea și siguranța produsului. Se verifică dacă ele se încadrează în limitele aprobate. Siguranța virală este deosebit de importantă. Datele provenite de la produse generate de aceeași platformă tehnologică de fabricație pot fi acceptabile pentru a demonstra caracterul adecvat.
- (b) Se definesc și se monitorizează parametrii de producție și ai produsului la sfârșitul unui ciclu de producție (de exemplu, temperatură, pH, densitate, oxigen, viabilitate celulară etc.) și pentru timpurie anticipată a ciclurilor de producție.
- (c) Condițiile de fabricație pentru prepararea unor subfragmente de anticorpi [de exemplu, Fab, F(ab')₂, scFv] și orice alte modificări ulterioare (de exemplu, marcare radioactivă, conjugare, legătură chimică) trebuie să fie conforme cu parametrii validați.

IX.6. **Produse medicinale veterinare derivate din animale modificate genetic/cu genom editat**

Pentru produsele medicinale veterinare derivate din animale modificate genetic/cu genom editat se aplică următoarele cerințe suplimentare:

- (a) Animalele utilizate pentru producție trebuie să fie identificate în mod clar și unic, iar în caz de pierdere a markerului primar, se iau măsuri de rezervă.
- (b) Genealogia animalelor fondatoare până la animalele de producție se documentează. Întrucât linia modificată genetic/cu genom editat va fi derivată de la un singur animal fondator genetic, materialele din diferite linii modificate genetic/cu genom editat nu se amestecă.
- (c) Condițiile de recoltare a produsului trebuie să fie conforme cu termenii autorizației de comercializare. Programul de recoltare și condițiile în care animalele pot fi scoase din producție se realizează în conformitate cu procedurile și limitele de acceptare aprobate.
- (d) Se acordă o atenție deosebită demonstrării uniformității loturilor.

IX.7. Produse medicinale veterinare derivate din plante modificate genetic/cu genom editat

Pentru produsele medicinale veterinare derivate din plante modificate genetic/cu genom editat se aplică următoarele cerințe suplimentare.

- (a) Pot fi necesare măsuri specifice suplimentare pentru a preveni contaminarea băncilor master și de lucru modificate genetic/cu genom editat cu materiale vegetale externe și cu agenți adventițiali relevanți. Se monitorizează stabilitatea genei în cadrul numărului definit de generații.
- (b) Plantele se identifică în mod clar și unic, prezența principalelor caracteristici ale plantelor, inclusiv starea de sănătate, în întreaga cultură, se verifică la intervale definite pe parcursul perioadei de cultivare, pentru a se asigura coerența producției de plante între cultivări.
- (c) Măsurile de securitate pentru protecția culturilor trebuie să fie definite, ori de câte ori este posibil, pentru a reduce la minimum expunerea la contaminarea cu agenți microbiologici și la contaminarea încrucișată cu plante neînrudite. Se pun în aplicare măsuri pentru a preveni contaminarea produsului cu materii precum pesticide și îngrășăminte. Se instituie un program de monitorizare și se documentează toate rezultatele. Orice incident se investighează și se determină impactul acestuia asupra continuării culturii în programul de producție.
- (d) Se definesc condițiile în care plantele pot fi scoase din producție. Se stabilesc limite de acceptare pentru materialele (de exemplu, proteinele-gazdă) care pot interfera cu procesul de purificare. Se verifică dacă rezultatele se încadrează în limitele aprobate.
- (e) Se documentează condițiile de mediu (temperatură, ploaie) care pot afecta atributele de calitate și randamentul producției de proteină recombinantă de la momentul plantării, pe parcursul cultivării până la recoltare și la stocarea intermediară a materialelor recoltate. Principiile din documente precum „Orientări privind bunele practici agricole și de colectare privind materialele de start de origine vegetală” ⁽¹³⁾ trebuie să fie luate în considerare la elaborarea acestor condiții.
- (f) Se acordă o atenție deosebită demonstrării uniformității loturilor.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

ANEXA III

CERINȚE SPECIFICE PENTRU ANUMITE PRODUSE MEDICINALE VETERINARE

Prezenta anexă prevede cerințe suplimentare și adaptări specifice ale cerințelor prevăzute în prezentul regulament, care se aplică anumitor tipuri de produse medicinale veterinare.

Cu excepția cazului în care se prevede altfel, cerințele din prezenta anexă se aplică în plus față de cerințele prevăzute în regulament. În caz de conflict, prevalează cerințele specifice prevăzute în prezenta anexă.

I. PRODUSE MEDICINALE VETERINARE DE ORIGINE VEGETALĂ

- I.1. Având în vedere variabilitatea materialelor vegetale, controlul materialelor vegetale (substanțe vegetale și preparate din plante) utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare este deosebit de important.
- I.2. Materialele vegetale utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare trebuie să fie de o calitate adecvată. Selecția semințelor, condițiile de cultivare și de recoltare sunt aspecte importante ale calității substanței vegetale care pot influența consecvența calității produsului finit.
- I.3. Tabelul 1 ilustrează aplicarea bunelor practici în legătură cu fabricarea produselor medicinale veterinare.

Tabelul 1

Activitate	Bune practici agricole și de colectare	BPF pentru substanțele active utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare sau BPF pentru produsele medicinale veterinare, după caz	BPF pentru produsele medicinale veterinare
Cultivarea, colectarea și recoltarea plantelor, algelor, ciupercilor și lichenilor, precum și colectarea exsudatelor	Se aplică		
Tăierea și uscarea plantelor, algelor, ciupercilor, lichenilor și exsudatelor ⁽¹⁾	Se aplică	Se aplică	
Presarea la rece a plantelor și distilare ⁽²⁾		Se aplică	
Pulverizarea, procesarea exsudatelor, extracția din plante, fracționarea, purificarea, concentrarea sau fermentarea substanțelor vegetale		Se aplică	

Activitate	Bune practici agricole și de colectare	BPF pentru substanțele active utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare sau BPF pentru produsele medicinale veterinare, după caz	BPF pentru produsele medicinale veterinare
Procesarea ulterioară într-o formă farmaceutică, inclusiv ambalarea ca produs medicinal veterinar finit			Se aplică

- (¹) Producătorii trebuie să parcurgă aceste etape în conformitate cu autorizația de comercializare. Pentru etapele inițiale care se desfășoară pe teren, astfel cum se justifică în autorizația de comercializare, se aplică standardele de bune practici agricole și de colectare pentru materialele de start de origine vegetală (GACP). Bunele practici de fabricație se aplică etapelor ulterioare de tăiere și uscare.
- (²) În ceea ce privește presarea la rece a plantelor și distilarea, în cazul în care este necesar ca aceste activități să facă parte integrantă din recoltare pentru a menține calitatea produsului în cadrul specificațiilor aprobate, este acceptabil ca ele să se desfășoare pe teren, cu condiția conformării cultivării la GACP. Această abordare poate fi acceptată numai în cazuri excepționale și cu condiția să fie convenită în autorizația de comercializare relevantă. Pentru activitățile desfășurate pe teren, se asigură documentarea, controlul și validarea corespunzătoare în conformitate cu principiile de fabricație corespunzătoare.

I.4. Materialele vegetale utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare trebuie să respecte următoarele cerințe:

- (a) Specificațiile se stabilesc în conformitate cu autorizația de comercializare și trebuie să includă:
- denumirea științifică binomială a plantei [gen, specie, subspecie/soi și autor (de exemplu, Linnaeus)]; se furnizează, în plus, alte informații relevante, cum ar fi denumirea cultivarului și chemotipul, după caz;
 - detalii privind sursa plantei (țara sau regiunea de origine și, după caz, cultivarea, momentul recoltării, procedurile de colectare, posibilele pesticide utilizate, posibila contaminare radioactivă etc.);
 - care parte (părți) a(le) plantei este (sunt) utilizată (utilizate);
 - în cazul în care se utilizează o plantă uscată, se specifică sistemul de uscare;
 - o descriere a substanței vegetale și a examinării macroscopice și microscopice a ei;
 - teste de identificare adecvate, inclusiv, după caz, teste de identificare a constituenților cu activitate terapeutică cunoscută sau a markerilor. Sunt necesare teste distinctive specifice în cazul în care o substanță vegetală poate fi alterată/inlocuită. O mostră autentică de referință trebuie să fie disponibilă în scopul identificării;
 - conținutul de apă al substanțelor vegetale, care se determină în conformitate cu Farmacopeea Europeană;
 - analiza constituenților activității terapeutice cunoscute sau, după caz, a markerilor;
 - metodele de determinare a unei posibile contaminări cu pesticide și limitele acceptate, în conformitate cu metodele din Farmacopeea Europeană sau, în absența acestora, cu o metodă validată corespunzătoare, cu excepția cazului în care se justifică altfel;
 - teste pentru determinarea contaminării fungice și/sau microbiene, inclusiv cu aflatoxine, cu alte micotoxine, infestări parazitare și limitele acceptate, după caz;

- teste pentru depistarea metalelor toxice și a contaminanților și factorilor de alterare probabili, după caz;
- teste pentru depistarea materialelor străine, după caz;
- orice alt test suplimentar în conformitate cu monografia generală din Farmacopeea Europeană privind substanțele vegetale sau cu monografia specifică a substanței vegetale, după caz.

Se specifică orice tratament utilizat pentru reducerea contaminării fungice/microbiene sau a altor infestări.

Specificațiile trebuie să includă detalii privind procesul, testele și limitele pentru reziduuri, după caz.

- (b) Furnizorii de materiale vegetale trebuie să respecte bunele practici agricole și de colectare. Furnizorii trebuie să fie auditați de producătorul produsului medicinal veterinar de origine vegetală în conformitate cu principiile de gestionare a riscurilor în materie de calitate. Astfel de audituri pot fi externalizate.

I.5. În ceea ce privește zonele de stocare a materialelor vegetale utilizate în producția de produse medicinale veterinare, se iau următoarele măsuri de precauție:

- (a) se pun în aplicare măsuri eficiente pentru a preveni răspândirea insectelor, a altor animale sau a microorganismelor introduse împreună cu substanța vegetală, pentru a preveni fermentarea sau creșterea mușcăiurilor și contaminarea încrucișată. Se utilizează zone închise separate pentru a plasa în carantină substanțele vegetale afluate și pentru substanțele vegetale aprobate;
- (b) zonele de stocare trebuie să fie bine aerate, iar recipientele să fie amplasate astfel încât să permită libera circulație a aerului;
- (c) dacă este necesar, se definesc și se monitorizează condiții specifice de umiditate, temperatură sau protecție față de lumină.

I.6. Identitatea și calitatea materialelor vegetale și a medicamentelor de origine vegetală se stabilesc în conformitate cu orientările europene actuale relevante privind calitatea și specificațiile pentru medicamentele de origine vegetală și medicamentele tradiționale de origine vegetală sau, după caz, cu cerințele monografiilor relevante specifice din Farmacopeea Europeană.

I.7. Instrucțiunile de procesare trebuie să descrie diferitele operațiuni care trebuie efectuate asupra substanței vegetale, cum ar fi curățarea, uscarea, mărunțirea și cernerea, inclusiv timpul și temperaturile de uscare, precum și metodele utilizate pentru a controla dimensiunea tăieturii sau dimensiunea particulelor. Se elaborează instrucțiuni scrise și se păstrează evidențe pentru a se asigura că fiecare recipient de substanță vegetală este examinat cu atenție pentru a detecta orice alterare/inlocuire sau prezență a unor corpuri străine, cum ar fi bucăți de metal sau de sticlă, părți sau excremente de animale, pietre, nisip sau putregai și semne de descompunere.

Instrucțiunile de procesare trebuie să descrie, în plus, cernerea ca măsură de securitate sau alte metode de îndepărtare a materialelor străine și procedurile adecvate de curățare/selectare a materialului vegetal înainte de depozitarea substanței vegetale aprobate sau înainte de începerea fabricării.

Pentru producerea unui preparat din plante, instrucțiunile trebuie să includă detalii privind solventul, timpul și temperatura de extracție, detalii privind etapele de concentrare și metodele utilizate.

I.8. În cazul în care în timpul procesării (inclusiv al prelevării de probe) se generează praf, trebuie avută în vedere utilizarea instalațiilor de extracție a prafului, a sediilor dedicate sau a altor mijloace pentru a preveni contaminarea încrucișată și a facilita curățarea.

I.9. Echipamentele și materialele de filtrare utilizate în procesul de fabricație trebuie să fie compatibile cu solventul de extracție, pentru a preveni orice eliberare sau absorbție nedorită a substanței care ar putea afecta produsul.

- I.10. Având în vedere faptul că substanțele medicinale din plante/vegetale sunt eterogene prin natura lor, se pun în aplicare următoarele măsuri în ceea ce privește prelevarea de probe:
- (a) fiecare lot se identifică prin propria documentație;
 - (b) este necesară o probă de referință din materialul vegetal, în special în cazurile în care substanța vegetală nu este descrisă în Farmacopeea Europeană sau într-o altă farmacopee a unui stat membru. În cazul în care se utilizează pulberi, sunt necesare probe din materialul vegetal nemăcinat.

- I.11. Personalul responsabil cu controlul calității trebuie să dețină cunoștințe de specialitate și experiență specifice în ceea ce privește substanțele vegetale, preparatele din plante și/sau medicamentele de origine vegetală pentru a putea efectua teste de identificare și a recunoaște alterarea, prezența creșterii fungice, infestările, neuniformitatea în cadrul unei livrări de material brut etc.

II. PRODUSE MEDICINALE VETERINARE DESTINATE A FI ÎNCORPORATE ÎN HRANA ANIMALĂ MEDICAMENTATĂ

- II.1. Întrucât fabricarea preamestecurilor medicamentate necesită utilizarea unor cantități mari de materii vegetale care pot să atragă insecte și rozătoare, este deosebit de important să se asigure că sediile sunt proiectate, echipate și exploatate astfel încât să se reducă la minimum riscul de intruziune a acestora în unitate. Se instituie sisteme îmbunătățite de control al dăunătorilor pentru a monitoriza și a reduce la minimum pătrunderea dăunătorilor și pentru a lua măsuri, după caz.
- II.2. Din cauza volumului mare de praf generat în timpul producției de materiale în vrac pentru preamestecuri, se acordă o atenție deosebită necesității de a evita contaminarea încrucișată și de a facilita curățarea, de exemplu prin instalarea unor sisteme de transport sigilate și a unor instalații de extracție a prafului, ori de câte ori este posibil. Cu toate acestea, instalarea unor astfel de sisteme nu elimină necesitatea curățării regulate a zonelor de producție.
- II.3. Părțile procesului care pot avea o influență negativă semnificativă asupra stabilității ingredientului (ingredientelor) activ(e) (de exemplu, utilizarea aburului la fabricarea granulelor) trebuie să se realizeze în mod uniform, de la un lot la altul.
- II.4. Ori de câte ori este posibil, fabricarea preamestecurilor se realizează în zone dedicate care, dacă este posibil, nu fac parte din unitatea principală de fabricație. În mod alternativ, astfel de zone dedicate trebuie să fie înconjurate de o zonă-tampon pentru a reduce la minimum riscul de contaminare a altor zone de fabricație.

III. PRODUSE MEDICINALE VETERINARE ECTOPARAZITICIDE

Produsele medicinale veterinare ectoparaziticide pentru aplicare externă la animale pot fi produse și umplute în cadrul unei campanii în zone specifice pesticidelor. Cu toate acestea, în astfel de zone trebuie să nu se producă alte categorii de produse medicinale veterinare.

IV. LICHIDE, CREME ȘI UNGUENTE

Deoarece lichidele, cremele și unguentele pot fi deosebit de sensibile la contaminarea microbiană și la alte tipuri de contaminare în timpul fabricării, se iau în considerare următoarele măsuri:

- (a) se recomandă utilizarea unor sisteme închise pentru procesare și transferare. În cazurile în care produsele sau recipientele curate deschise sunt expuse la mediu, trebuie să existe o ventilație eficientă cu aer filtrat;
- (b) rezervoarele, recipientele, țevile și pompele se proiectează și se instalează pentru a facilita curățarea. În special, echipamentele trebuie să includă un număr minim de porțiuni statice sau de locuri în care reziduurile se pot acumula și pot favoriza proliferarea microbiană;
- (c) utilizarea instrumentelor din sticlă se evită ori de câte ori este posibil. Oțelul inoxidabil de înaltă calitate este adesea materialul preferat pentru piesele care intră în contact cu produsul;

- (d) se specifică și se monitorizează calitatea chimică și microbiologică a apei utilizate în producție. Se acordă atenție întreținerii sistemelor de apă pentru a evita riscul proliferării microbiene. După orice igienizare chimică a sistemelor de apă, se aplică o procedură de spălare validată pentru a se asigura că agentul de igienizare a fost îndepărtat efectiv;
- (e) materialele care pot răspândi fibre sau alți contaminanți, cum ar fi cartonul sau paleții din lemn, trebuie să nu ajungă în zonele în care sunt expuse produse sau recipiente curate;
- (f) omogenitatea amestecurilor sau a suspensiilor se păstrează în timpul umplerii. Se manifestă o atenție deosebită la începutul unui proces de umplere, după opriri și la sfârșitul procesului, pentru a se asigura menținerea omogenității;
- (g) în cazul în care produsul finit nu este ambalat imediat, se specifică și se respectă perioada maximă de stocare și condițiile de depozitare.

V. GAZE MEDICINALE

V.1. Sfera de cuprindere

Prezenta secțiune prevede cerințe suplimentare aplicabile fabricării de produse medicinale veterinare care conțin gaze medicinale. În sensul prezentei secțiuni, termenul „gaz” se referă la orice substanță care este complet gazoasă la 1,013 bari și la + 20 °C sau care are o presiune a vaporilor mai mare de 3 bari la + 50 °C.

În cazul excepțional al fabricării continue, atunci când nu este posibilă stocarea intermediară a gazului între fabricarea substanței active și fabricarea produsului medicinal, întregul proces (de la materialele de start ale substanței active la produsul finit medicinal) intră în domeniul de aplicare al prezentului regulament.

V.2. Personal

Personalul trebuie să fie instruit în mod specific cu privire la pericolele specifice generate de aceste produse; programele de formare trebuie să includă șoferii de camioane cu cisternă și personalul subcontractat care poate influența calitatea gazelor medicinale (cum ar fi personalul responsabil cu întreținerea buteliilor⁽¹⁾ sau a supapelor).

V.3. Sedii

V.3.1. Buteliile și vasele criogenice mobile⁽²⁾ trebuie să fie verificate, pregătite, umplute și stocate în zone separate de gazele nemedicinale și să nu existe schimburi de butelii/vase criogenice mobile între aceste zone. Cu toate acestea, este acceptabil să se verifice, să se pregătească, să se umple și să se stocheze alte gaze în aceleași zone, cu condiția ca astfel de operațiuni să fie efectuate în conformitate cu bunele practici de fabricație.

V.3.2. Sediile trebuie să fie proiectate astfel încât să asigure zone marcate separat pentru diferite gaze, precum și identificarea și separarea clară a buteliilor/vaselor criogenice mobile în diferite etape de procesare (de exemplu, „în așteptarea verificării”, „în așteptarea umplerii”, „în carantină”, „certificat”, „respins”, „livrări pregătite”). Metoda utilizată pentru atingerea acestor niveluri diferite de separare va depinde de natura, amploarea și complexitatea operațiunii în ansamblu. Se pot utiliza suprafețe de pardoseală delimitate, pereți despărțitori, bariere, indicatoare, etichete sau alte mijloace adecvate.

V.3.3. Buteliile/vasele criogenice pentru domiciliu⁽³⁾ (fie că sunt goale după sortare sau întreținere, fie că sunt umplute) se depozitează într-o zonă acoperită și se protejează de condițiile meteorologice nefavorabile. Buteliile/vasele criogenice mobile umplute se depozitează astfel încât să se asigure că vor fi livrate într-o stare curată, compatibilă cu mediul în care vor fi utilizate.

⁽¹⁾ În sensul prezentei secțiuni, „butelie” înseamnă un recipient, de obicei cilindric, adecvat pentru gazul comprimat, lichefiat sau dizolvat, prevăzut cu un dispozitiv de reglare a ieșirii spontane a gazului la presiune atmosferică și la temperatura camerei.

⁽²⁾ În sensul prezentei secțiuni, „vas criogenic mobil” înseamnă un recipient mobil izolat termic, conceput pentru a menține conținutul în stare lichidă. Acest termen nu include cisternele.

⁽³⁾ În sensul prezentei secțiuni, „vas criogenic pentru domiciliu” înseamnă un vas criogenic mobil conceput pentru a reține oxigen lichid și a distribui oxigen gazos la domiciliul pacienților.

- V.3.4. Se respectă condițiile de depozitare specifice impuse de autorizația de comercializare (de exemplu, pentru amestecurile de gaze în cazul cărora separarea fazelor are loc în condiții de congelare).

V.4. Echipamente

- V.4.1. Echipamentele se proiectează astfel încât să asigure umplerea recipientului corect⁽⁴⁾ cu gazul corect. În mod normal, nu există conexiuni transversale între țevile care transportă gaze diferite. În cazul în care sunt necesare conexiuni transversale (de exemplu, echipamente de umplere pentru amestecuri), ca parte a procesului de calificare, se asigură că nu există niciun risc de contaminare încrucișată între diferitele gaze. În plus, colectoarele⁽⁵⁾ se echipează cu racorduri specifice. Utilizarea de conexiuni care îndeplinesc standarde diferite în același loc de umplere se controlează cu atenție, precum și utilizarea adaptoarelor care pot fi necesare pentru a ocoli sistemele specifice de racorduri de umplere.
- V.4.2. Rezervoarele⁽⁶⁾ și cisternele⁽⁷⁾ trebuie să fie destinate unei calități unice și definite a gazului. Cu toate acestea, gazele medicinale pot fi stocate sau transportate în aceleași rezervoare/recipiente pentru stocarea intermediară/cisterne ca același gaz nemedicinal, cu condiția ca acesta din urmă să aibă o calitate cel puțin egală cu calitatea gazului medicinal, să fie respectate standardele de bună fabricație și ca abordarea să fie justificată în conformitate cu principiile de gestionare a riscurilor în materie de calitate.
- V.4.3. Un sistem comun de alimentare cu gaz a colectoarelor de gaze medicinale și nemedicinale este acceptabil numai dacă există o metodă validată de prevenire a refluxului de la conducta de gaze nemedicinale la conducta de gaze medicinale.
- V.4.4. Colectoarele de umplere trebuie să fie dedicate unui singur gaz medicinal sau unui anumit amestec de gaze medicinale. În cazuri excepționale, umplerea cu gaze utilizate în scopuri nemedicinale a colectoarelor utilizate pentru gaze medicinale poate fi acceptabilă dacă se justifică în mod corespunzător și se efectuează sub control. În aceste cazuri, calitatea gazului nemedicinal trebuie să fie cel puțin egală cu calitatea necesară a gazului medicinal și trebuie să se respecte standardele de bune practici de fabricație. În plus, în astfel de cazuri, umplerea se efectuează în cadrul unei campanii.
- V.4.5. Operațiunile de reparare și întreținere (inclusiv curățarea și purjarea⁽⁸⁾) echipamentelor trebuie să nu afecteze negativ calitatea gazelor medicinale. În special, procedurile trebuie să descrie măsurile care trebuie luate după operațiunile de reparare și întreținere care implică încălcări ale integrității sistemului. În mod specific, se demonstrează că echipamentele nu sunt afectate de nicio contaminare care ar putea modifica negativ calitatea produsului finit înainte de a-l elibera pentru utilizare. Se păstrează evidențe în acest sens.
- V.4.6. O procedură trebuie să descrie măsurile care trebuie luate atunci când o cisternă este repusă în funcțiune pentru gaze medicinale (după ce a transportat gaze nemedicinale în condițiile menționate la punctul V.4.2 sau după o operațiune de întreținere), care includ teste analitice corespunzătoare.

V.5. Documentație

- V.5.1. Datele incluse în evidențele pentru fiecare lot de gaze medicinale trebuie să asigure faptul că fiecare recipient umplut poate fi urmărit până la aspectele semnificative ale operațiunilor de umplere relevante. După caz, se introduc următoarele mențiuni:

- denumirea produsului;
- numărul lotului;

⁽⁴⁾ În sensul prezentei secțiuni, „recipient” înseamnă un vas criogenic (rezervor, cisternă sau alt tip de vas criogenic mobil), o butelie, un grup de butelii sau orice alt ambalaj care este în contact direct cu gazul.

⁽⁵⁾ În sensul prezentei secțiuni, „colector” înseamnă echipamentul sau aparatul conceput pentru a permite golirea sau umplerea simultană a unui sau mai multor rezervoare de gaz.

⁽⁶⁾ În sensul prezentei secțiuni, „rezervor” înseamnă un recipient static izolat termic, conceput pentru stocarea unui gaz lichefiat sau criogenic. Un rezervor poate fi denumit și „vas criogenic fix”.

⁽⁷⁾ În sensul prezentei secțiuni, „cisternă” înseamnă un recipient izolat termic montat pe un vehicul pentru transportul unui gaz lichefiat sau criogenic.

⁽⁸⁾ În sensul prezentei secțiuni, „purjare” înseamnă eliminarea gazului rezidual dintr-un recipient/sistem prin presurizarea și apoi evacuarea gazului utilizat pentru purjare la 1,013 bari.

- data și ora operațiunii de umplere;
- identificarea persoanei (persoanelor) care efectuează fiecare etapă semnificativă (de exemplu, degajarea conductei, recepția, pregătirea înainte de umplere, umplerea etc.);
- referința (referințele) lotului (loturilor) pentru gazul (gazele) utilizat(e) pentru operațiunea de umplere, inclusiv starea lor;
- echipamentele utilizate (de exemplu, colectoare de umplere);
- cantitatea de butelii/vase criogenice mobile înainte de umplere, inclusiv referințele de identificare individuale și capacitatea (capacitățile) de apă;
- operațiunile de preumplere efectuate;
- parametrii esențiali care sunt necesari pentru a asigura umplerea corectă în condiții standard;
- rezultatele verificărilor corespunzătoare pentru a se asigura că buteliile/vasele criogenice mobile au fost umplute;
- o mostră din eticheta lotului;
- specificațiile produsului finit și rezultatele testelor de control al calității (inclusiv trimiterea la starea de calibrare a echipamentelor de testare);
- cantitatea de butelii/vase criogenice mobile respinse, cu referințe de identificare individuale și motivele respingerii;
- detalii privind orice probleme sau evenimente neobișnuite și autorizație semnată pentru orice abatere de la instrucțiunile de umplere;
- declarația de certificare a persoanei calificate, data și semnătura.

V.5.2. Se păstrează evidențe pentru fiecare lot de gaz destinat a fi livrat în rezervoarele din unitățile sanitare. Aceste evidențe trebuie să includă, după caz, următoarele:

- denumirea produsului;
- numărul lotului;
- referința de identificare a rezervorului;
- data și ora operațiunii de umplere;
- identificarea persoanei (persoanelor) care efectuează umplerea rezervorului (cisternei);
- referința cisternei (rezervorului) de alimentare, referința sursei de gaz, după caz;
- detalii relevante privind operațiunea de umplere;
- specificațiile produsului finit și rezultatele testelor de control al calității (inclusiv trimiterea la starea de calibrare a echipamentelor de testare);
- detalii privind orice probleme sau evenimente neobișnuite și autorizație semnată pentru orice abatere de la instrucțiunile de umplere;
- declarația de certificare a persoanei calificate, data și semnătura.

V.6. Producție

V.6.1. Transferurile și livrările de gaze criogenice și lichefiate ⁽⁹⁾ se efectuează în conformitate cu următoarele cerințe:

- (a) Transferul gazelor criogenice sau lichefiate din spațiul de stocare primară, inclusiv controalele înainte de transfer, se efectuează în conformitate cu proceduri validate, concepute pentru a evita posibilitatea contaminării. Conductele de transfer trebuie să fie echipate cu supape antiretur ⁽¹⁰⁾ sau cu alte alternative adecvate. Racordurile flexibile, furtunurile de cuplare și conectorii se expun unui scurt flux de gaz respectiv înainte de utilizare.
- (b) Furtunurile de transfer utilizate pentru umplerea rezervoarelor și a cisternelor trebuie să fie echipate cu racorduri specifice produsului. Utilizarea adaptoarelor care permit conectarea rezervoarelor și a cisternelor care nu sunt destinate aceluiași gaze se controlează în mod corespunzător.
- (c) Livrările de gaz pot fi adăugate în rezervoare care conțin aceeași calitate definită a gazului, cu condiția ca o probă să fie testată pentru a se asigura că este acceptabilă calitatea gazului livrat. Proba respectivă poate fi prelevată din gazul care urmează să fie livrat sau din rezervorul receptor după livrare.
- (d) Umplerea rezervoarelor reținute de clienți la sediul acestora se realizează în conformitate cu secțiunea V.7.3.

V.6.2. Umplerea și etichetarea buteliilor și a vaselor criogenice mobile se realizează în conformitate cu următoarele cerințe:

- (a) Înainte de umplerea buteliilor și a vaselor criogenice mobile, se determină un lot (loturi) de gaz(e), se controlează conform specificațiilor și se aprobă umplerea.
- (b) În cazul proceselor continue, se pun în aplicare controale adecvate ale proceselor pentru a se asigura că gazul respectă specificațiile.
- (c) Buteliile, vasele criogenice mobile și supapele trebuie să fie conforme cu specificațiile tehnice corespunzătoare și cu cerințele relevante din autorizația de comercializare. Ele trebuie să fie dedicate unui singur gaz medicinal sau unui anumit amestec de gaze medicinale. Buteliile se codifică prin culori în conformitate cu standardele relevante. Este preferabil ca ele să fie dotate cu supape de reținere a presiunii minime ⁽¹¹⁾ cu mecanism de prevenire a refluxului, pentru a asigura o protecție adecvată împotriva contaminării.
- (d) Buteliile, vasele criogenice mobile și supapele se verifică înainte de prima utilizare în producție și se întrețin corespunzător. În cazul în care se utilizează dispozitive medicale cu marcaj CE, întreținerea se efectuează în conformitate cu instrucțiunile producătorului.
- (e) Controalele și operațiunile de întreținere trebuie să nu afecteze calitatea și siguranța produsului medicinal. Apa utilizată pentru testarea presiunii hidrostatice efectuată pe butelii trebuie să aibă cel puțin calitatea apei potabile.
- (f) În cadrul operațiunilor de verificare și întreținere, buteliile trebuie să fie supuse unei inspecții vizuale interne înainte de montarea supapei, pentru a se asigura că ele nu sunt contaminate cu apă sau cu alți contaminanți. În special, acest procedeu este necesar atunci când sunt noi și sunt puse inițial în funcțiune pentru gaze medicinale, după orice testare a presiunii hidrostatice legale sau testare echivalentă în care supapa este îndepărtată sau ori de câte ori supapa este înlocuită.

⁽⁹⁾ În sensul prezentei secțiuni, „gaz lichefiat” înseamnă un gaz care, atunci când este ambalat pentru transport, este parțial lichid (sau solid) la o temperatură de peste – 50 °C.

⁽¹⁰⁾ În sensul prezentei secțiuni, „supapă antiretur” înseamnă o supapă care permite curgerea într-un singur sens.

⁽¹¹⁾ În sensul prezentei secțiuni, „supapă de reținere a presiunii minime” înseamnă o supapă a buteliei, care menține o presiune pozitivă peste presiunea atmosferică într-o butelie de gaz după utilizare, pentru a preveni contaminarea internă a buteliei.

- (g) După montare, supapa se menține închisă pentru a preveni pătrunderea contaminării în butelie. În cazul în care există îndoieli cu privire la starea internă a buteliei, supapa se îndepărtează, iar butelia se inspectează intern pentru a se asigura că nu a fost contaminată.
- (h) Operațiunile de întreținere și de reparare a buteliilor, a vaselor criogenice mobile și a supapelor sunt în responsabilitatea producătorului produsului medicinal. În cazul în care sunt subcontractate, aceste operațiuni se efectuează numai de către subcontractanți autorizați și se stabilesc contracte, inclusiv specificații tehnice. Subcontractanții trebuie să fie auditați pentru a se asigura menținerea standardelor corespunzătoare.
- (i) Se instituie un sistem care să asigure trasabilitatea buteliilor, a vaselor criogenice mobile și a supapelor.
- (j) Printre controalele care trebuie efectuate înainte de umplere se numără următoarele:
- Pentru butelii, se efectuează un control în conformitate cu o procedură definită pentru a se asigura că există o presiune reziduală pozitivă în fiecare butelie.

În cazul în care butelia este prevăzută cu o supapă de reținere a presiunii minime și nu există niciun semnal care să indice că există o presiune reziduală pozitivă, se verifică funcționarea corectă a supapei. În cazul în care se demonstrează că supapa nu funcționează corespunzător, butelia trebuie să fie trimisă la întreținere.

În cazul în care butelia nu este echipată cu o supapă de reținere a presiunii minime și nu există o presiune reziduală pozitivă, butelia se pune deoparte pentru măsuri suplimentare, pentru a se asigura că nu este contaminată cu apă sau cu alți contaminanți; pot fi luate în considerare măsuri suplimentare, cum ar fi inspecția vizuală internă urmată de curățare utilizând o metodă validată.
 - Un control pentru a se asigura că toate etichetele anterioare ale loturilor au fost îndepărtate.
 - Un control pentru a verifica dacă etichetele deteriorate ale produselor au fost îndepărtate și înlocuite.
 - O inspecție vizuală externă a fiecărei butelii, a fiecărui vas criogenic mobil și a fiecărei supape pentru a depista eventuale lovituri, arsuri de arc, resturi, alte deteriorări și contaminarea cu ulei sau grăsime; se efectuează curățarea, dacă este necesar.
 - Un control al fiecărui racord de ieșire al buteliei sau al vasului criogenic mobil pentru a stabili dacă este tipul adecvat pentru gazul respectiv.
 - Un control al datei următorului test care trebuie efectuat asupra supapei (în cazul supapelor care trebuie testate periodic).
 - Un control al buteliilor sau al vaselor criogenice mobile pentru a se asigura că toate testele impuse de reglementările naționale sau internaționale (de exemplu, testul de presiune hidrostatică sau un test echivalent pentru butelii) au fost efectuate și sunt încă valabile.
 - Un control pentru a stabili dacă fiecare butelie este codificată prin culori, astfel cum se specifică în autorizația de comercializare (codificarea prin culori conform standardelor naționale/internaționale relevante).
- (k) Buteliile care au fost returnate pentru reumplere se pregătesc cu grijă pentru a reduce la minimum riscurile de contaminare, în conformitate cu procedurile definite în autorizația de comercializare. Aceste proceduri, care trebuie să includă operațiunile de evacuare ⁽¹²⁾ și/sau purjare, se validează ⁽¹³⁾.
- (l) Vasele criogenice mobile care au fost returnate pentru reumplere se pregătesc cu grijă pentru a reduce la minimum riscurile de contaminare, în conformitate cu procedurile definite în autorizația de comercializare. În special, vasele mobile fără presiune reziduală se pregătesc utilizând o metodă validată.

⁽¹²⁾ În sensul prezentei secțiuni, „evacuare” înseamnă eliminarea unui gaz rezidual dintr-un recipient/sistem la o presiune mai mică de 1,013 bari, utilizând un sistem de vid.

⁽¹³⁾ În cazul gazelor comprimate, trebuie să se obțină o impuritate teoretică maximă de 500 ppm V/V pentru o presiune de umplere de 200 de bari la 15 °C (și echivalent pentru alte presiuni de umplere).

- (m) Se efectuează controale corespunzătoare pentru a se asigura că fiecare butelie/vas criogenic mobil a fost umplut(ă) în mod corect.
- (n) Fiecare butelie umplută se testează în vederea detectării scurgerilor printr-o metodă adecvată, înainte de montarea sigiliului de siguranță. Metoda de testare trebuie să nu introducă niciun contaminant în ieșirea supapei și, după caz, se efectuează după prelevarea oricărei probe de calitate.
- (o) După umplere, supapele buteliilor se prevăd cu capace pentru a proteja orificiile de ieșire împotriva contaminării. Buteliile și vasele criogenice mobile se prevăd cu sigilii de siguranță.
- (p) Fiecare butelie sau vas criogenic mobil se etichetează. Numărul lotului și data expirării pot figura pe o etichetă separată.
- (q) În cazul gazelor medicinale produse prin amestecarea a două sau mai multe gaze diferite (în conductă înainte de umplere sau direct în butelii), procesul de amestecare se validează pentru a se asigura că gazele sunt amestecate în mod corespunzător în fiecare butelie și că amestecul este omogen.

V.7. Controlul calității

V.7.1. În cazul buteliilor, planul de prelevare de probe și analiza care trebuie efectuată trebuie să îndeplinească următoarele cerințe, cu excepția cazului în care se prevede altfel în autorizația de comercializare:

- (a) În cazul unui singur gaz medicinal încărcat în butelii printr-un colector cu mai multe butelii, gazul din cel puțin o butelie din fiecare ciclu de umplere a colectorului se testează pentru identitate și analizare de fiecare dată când buteliile sunt schimbate pe colector.
- (b) În cazul unui singur gaz medicinal încărcat în butelii una câte una, gazul provenit de la cel puțin o butelie din fiecare ciclu de umplere neîntrerupt se testează pentru identificare și analizare. Un exemplu de ciclu de umplere neîntrerupt este producția unui schimb care utilizează același personal, aceleași echipamente și același lot de gaz cu care urmează să se efectueze umplerea.
- (c) În cazul unui gaz medicinal produs prin amestecarea a două sau mai multe gaze într-o butelie din același colector, gazul din fiecare butelie se testează pentru analiza și identitatea fiecărui gaz component. În cazul excipienților, dacă există, testarea identității poate fi efectuată pe o butelie pe ciclu de umplere a colectorului (sau pe ciclu de umplere neîntrerupt în cazul buteliilor umplute una câte una). Este acceptabil să se testeze mai puține butelii în cazul unui sistem de umplere automatizat validat.
- (d) Gazele preamestecate trebuie să respecte aceleași principii ca și gazele individuale atunci când se efectuează testarea continuă în conductă a amestecului cu care urmează să se efectueze umplerea. Gazele preamestecate trebuie să respecte același principiu ca și gazele medicinale produse prin amestecarea gazelor în butelii atunci când nu există o testare continuă în conductă a amestecului cu care urmează să se efectueze umplerea.

Conținutul de apă se testează, cu excepția cazului în care se justifică altfel.

V.7.2. Testarea finală a vaselor criogenice mobile trebuie să includă un test pentru analizare și identitate pentru fiecare vas, cu excepția cazului în care se prevede altfel în autorizația de comercializare. Testarea pe loturi este acceptabilă numai dacă s-a demonstrat că s-au menținut atributele critice ale gazului rămas în fiecare vas înainte de reumplere.

V.7.3. Nu este necesar să se colecteze probe după umplere din vasele criogenice reținute de clienți (rezervoarele din unitățile sanitare sau vasele criogenice pentru domiciliu) care sunt reumplute la fața locului din cisterne dedicate, cu condiția ca livrarea să fie însoțită de un certificat de analiză a conținutului cisternei. Cu toate acestea, trebuie să fie demonstrat că specificațiile gazului din vase sunt menținute pe durata reumplerilor succesive.

V.7.4. Probele de referință și contraprobele nu sunt necesare, cu excepția cazului în care se specifică altfel. Nu sunt necesare studii continue care vizează stabilitatea în cazul în care studiile inițiale care vizează stabilitatea au fost înlocuite cu date bibliografice ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Notă pentru orientarea CPMP/QWP/1719/00.

VI. PREPARATE PRESURIZATE INHALABILE CA AEROSOLI DOZAȚI

VI.1. **Generalități**

VI.1.1. Fabricarea produselor medicinale veterinare presurizate inhalabile ca aerosoli dozați cu supape de măsurare se realizează în condiții care reduc la minimum contaminarea microbiană și cu particule.

VI.1.2. Asigurarea calității componentelor supapelor și, în cazul suspensiilor, a uniformității, este deosebit de importantă.

VI.2. **Sedii și echipamente**

VI.2.1. Ori de câte ori este posibil, fabricarea și umplerea se efectuează într-un sistem închis.

VI.2.2. În cazul în care produsele sau componentele curate sunt expuse, zona trebuie să fie alimentată cu aer filtrat, să respecte cerințele unui mediu de clasă cel puțin D și să se ajungă la ea prin sasuri.

VI.3. **Producție și controlul calității**

VI.3.1. Specificațiile, prelevarea de probe și testarea supapelor de măsurare trebuie să abordeze în mod adecvat complexitatea lor.

VI.3.2. Producătorul supapei trebuie să fie auditat în ceea ce privește conformitatea cu cerințele în materie de calitate.

VI.3.3. Toate fluidele (de exemplu, combustibilii lichizi sau gazoși) se filtrează pentru a îndepărta particulele mai mari de 0,2 microni. Dacă este posibil, se ia în considerare o filtrare suplimentară imediat înainte de umplere.

VI.3.4. Recipientele și supapele se curăță utilizând o procedură validată corespunzătoare utilizării produsului, pentru a se asigura absența contaminanților, cum ar fi mijloacele auxiliare de procesare (de exemplu, lubrifiantii) sau contaminanții microbiologici nedoriți. După curățare, supapele se păstrează în recipiente curate și închise și se iau măsuri de precauție pentru a nu se introduce contaminarea în timpul manipulării ulterioare, de exemplu prelevarea de probe. Recipientele se aduc la conducta de umplere în stare curată sau se curăță în conductă imediat înainte de umplere.

VI.3.5. Se iau măsuri de precauție pentru a se asigura uniformitatea suspensiilor la punctul de umplere pe parcursul întregului proces de umplere.

VI.3.6. Atunci când se utilizează un proces de umplere cu două doze, este necesar să se asigure că ambele doze au greutatea corectă pentru a obține compoziția corectă. În acest scop, se recomandă verificarea atingerii greutății de 100 % în fiecare etapă.

VI.3.7. Controalele după umplere trebuie să asigure absența scurgerilor nejustificate. Orice test de etanșeitate se efectuează astfel încât să se evite contaminarea microbiană sau umiditatea reziduală.

ANEXA IV

SISTEME COMPUTERIZATE

I. DOMENIU DE APLICARE

Cerințele stabilite în prezenta anexă se aplică sistemelor computerizate care sunt utilizate în legătură cu fabricarea produselor medicinale veterinare, în măsura în care o astfel de utilizare intră în domeniul de aplicare al bunelor practici de fabricație. Utilizarea sistemelor informatice în locurile de fabricație în scopuri care nu sunt legate de sistemul de calitate farmaceutică (de exemplu, aspecte legate de personal, aspecte comerciale etc.) nu este vizată de cerințele prevăzute în prezenta anexă.

II. CERINȚE GENERALE

- II.1. Infrastructura informatică ⁽¹⁾ utilizată în fabricarea produselor medicinale veterinare trebuie să fie calificată. Orice aplicație software aferentă trebuie să fie, în plus, validată. Amploarea validării se bazează pe principiile de gestionare a riscurilor, având în vedere necesitatea de a asigura calitatea produsului și integritatea datelor.
- II.2. Externalizarea sarcinilor/operațiunilor legate de instalarea, configurarea, validarea, întreținerea, modificarea unui sistem computerizat sau a oricărui alt serviciu conex sau de procesarea datelor se realizează prin intermediul unui contract scris care prevede o delimitare clară a responsabilităților fiecărei părți.
- II.3. Caracterul adecvat al contractantului (inclusiv prin intermediul auditurilor, dacă este cazul) trebuie să fie evaluat prin aplicarea principiilor de gestionare a riscurilor.
- II.4. Producătorul trebuie să revizuiască documentația furnizată împreună cu produsele comerciale gata de utilizare pentru a verifica dacă sunt îndeplinite cerințele utilizatorilor.
- II.5. Furnizorii de software special dezvoltat/adaptat pentru utilizare în cadrul procesului de fabricație trebuie să fie calificați. Dacă este necesar și la cererea inspectorilor, producătorul de produse medicinale veterinare trebuie să fie în măsură să prezinte informații din sistemul de calitate al furnizorilor sau dezvoltatorilor unui astfel de software specific. Acordurile contractuale dintre furnizorii de software și producătorul de produse medicinale veterinare trebuie să conțină dispoziții adecvate în acest sens.

III. FAZA DE DEZVOLTARE

- III.1. Producătorul trebuie să ia toate măsurile rezonabile pentru a se asigura că sistemul este adecvat pentru a asigura calitatea produsului, consecvența procesului de fabricație și conformitatea cu obiectivele sistemului de calitate farmaceutică.
- III.2. Specificațiile cerințelor utilizatorilor trebuie să descrie funcțiile necesare ale sistemului computerizat și să se bazeze pe principiile de evaluare a riscurilor. Specificațiile cerințelor utilizatorilor trebuie să poată fi urmărite pe parcursul întregului ciclu de viață al sistemului computerizat.
- III.3. Standardele, protocoalele, criteriile de acceptare, procedurile și evidențele se justifică pe baza unei evaluări a riscurilor.
- III.4. Rapoartele și documentația de validare trebuie să acopere etapele relevante ale întregului ciclu de viață. Documentația de validare trebuie să includă înregistrări privind controlul modificărilor (dacă este cazul) și rapoarte privind orice abatere observată în cursul procesului de validare.
- III.5. Se instituie un proces de validare a sistemelor computerizate adaptate sau personalizate care să asigure evaluarea formală și raportarea parametrilor prin care se măsoară calitatea și performanța pentru toate etapele ciclului de viață al sistemului.

⁽¹⁾ În sensul prezentei anexe, „infrastructură informatică” înseamnă hardware-ul și software-ul necesare pentru funcționarea sistemului (de exemplu, software de rețea și sisteme de operare).

- III.6. Se demonstrează caracterul adecvat al procedurilor de testare și al scenariilor de testare. Limitele parametrilor sistemului (procesului), limitele datelor și gestionarea erorilor se iau în considerare în mod corespunzător. Atunci când se utilizează instrumente de testare automatizate, este necesară o evaluare a caracterului adecvat al acestora, inclusiv a mediului în care se efectuează testul.
- III.7. Atunci când datele sunt transferate către un alt format sau sistem de date, se verifică dacă procesul de migrare nu a modificat datele (ca valoare sau sens).
- IV. FAZA OPERAȚIONALĂ
- IV.1. Se păstrează o listă actualizată a tuturor sistemelor relevante și a funcționalității acestora (inventar). În cazul sistemelor critice, descrierea sistemului trebuie să detalieze măsurile fizice și logice, fluxurile de date și interfețele cu alte sisteme sau procese, condițiile prealabile pentru hardware și software și măsurile de securitate.
- IV.2. Sistemele computerizate care fac schimb electronic de date cu alte sisteme trebuie să includă verificări integrate adecvate pentru introducerea și procesarea corectă și securizată a datelor.
- IV.3. În cazul datelor critice introduse manual, se efectuează o verificare suplimentară a exactității datelor. Această verificare poate fi efectuată de un al doilea operator sau prin mijloace electronice validate. Caracterul critic și consecințele potențiale ale datelor eronate sau introduse incorect trebuie să fie abordate în cadrul principiilor de gestionare a riscurilor.
- IV.4. Datele trebuie să fie protejate împotriva deteriorării atât prin mijloace fizice, cât și prin mijloace electronice. Se asigură lizibilitatea și acuratețea datelor stocate, precum și accesibilitatea acestora în întreaga perioadă de păstrare.
- IV.5. Se efectuează periodic copii de rezervă ale tuturor datelor relevante. Integritatea și acuratețea datelor de rezervă și capacitatea de a recupera datele se verifică în timpul validării și se monitorizează periodic.
- IV.6. Se asigură faptul că datele stocate electronic pot fi tipărite. Pentru înregistrările care susțin eliberarea loturilor, este posibilă generarea de materiale tipărite care să indice dacă oricare dintre date a fost modificată de la introducerea inițială.
- IV.7. Pe baza unei evaluări a riscurilor, ar putea fi adecvat să se integreze în sistem crearea unei evidențe a tuturor modificărilor care sunt relevante pentru a demonstra conformitatea cu bunele practici de fabricație și a ștergerilor (o „pistă de audit” generată de sistem). În cazul modificării sau ștergerii datelor relevante, motivul se documentează. Pistele de audit trebuie să fie disponibile și convertibile într-o formă general inteligibilă și să fie revizuite periodic.
- IV.8. Modificările aduse unui sistem computerizat, inclusiv configurațiilor sistemului, se efectuează numai în mod controlat, în conformitate cu o procedură definită.
- IV.9. Sistemele computerizate se evaluează periodic pentru a confirma că rămân într-o stare validă și în conformitate cu cerințele stabilite în prezenta anexă. Aceste evaluări trebuie să includă, după caz, gama actuală de funcționalități, înregistrările abaterilor, incidentele, problemele, istoricul actualizărilor, performanța, fiabilitatea, securitatea și rapoartele privind starea validării.
- IV.10. Se instituie controale fizice sau logice pentru a restricționa accesul la sistemele computerizate și la zona de stocare a datelor numai la persoanele autorizate. Se pun în aplicare metode adecvate de prevenire a intrării neautorizate în sistem, proporționale cu caracterul esențial al sistemului computerizat.
- IV.11. Generarea, modificarea sau anularea autorizațiilor de acces se înregistrează.
- IV.12. Se înregistrează identitatea operatorilor care creează, modifică, confirmă sau șterg date, inclusiv data și ora la care au loc operațiunile.

- IV.13. Se raportează și se evaluează toate incidentele, nu numai defecțiunile sistemului și erorile de date. Cauza principală a unui incident critic trebuie să fie identificată și să constituie baza pentru punerea în aplicare a măsurilor corective și preventive, după caz.
- IV.14. Evidențele electronice pot fi semnate electronic. Semnăturile electronice trebuie să fie legate permanent de evidențele respective și să includă ora și data la care au fost generate.
- IV.15. Atunci când se utilizează un sistem computerizat pentru înregistrarea certificării, sistemul trebuie proiectat/controlat astfel încât să se asigure faptul că numai persoana calificată poate certifica loturile.
- IV.16. Continuitatea operațiunilor efectuate de sistemele computerizate care sprijină procesele critice trebuie să fie asigurată în cazul unei defectări a sistemului (de exemplu, prin intermediul unui sistem manual sau al unui alt sistem alternativ). Timpul necesar pentru punerea în funcțiune a măsurilor alternative trebuie să fie proporțional cu riscurile. Măsurile puse în aplicare se documentează și se testează.
- IV.17. Datele pot fi arhivate. Aceste date se verifică în ceea ce privește accesibilitatea, lizibilitatea și integritatea. În cazul în care trebuie aduse modificări relevante sistemului (de exemplu, echipamente sau programe informatice), se asigură și se testează capacitatea de extragere a datelor.
-

ANEXA V

CALIFICARE ȘI VALIDARE

I. DOMENIU DE APLICARE

Cerințele stabilite în prezenta anexă se aplică în cazul calificării echipamentelor, instalațiilor, utilităților și sistemelor utilizate pentru fabricarea produselor medicinale veterinare și pentru validarea procesului de fabricație. Sistemele computerizate utilizate pentru fabricarea produselor medicinale veterinare se validează în conformitate cu cerințele stabilite în anexa IV.

II. CERINȚE GENERALE

- II.1. Deciziile privind sfera de cuprindere și amploarea calificării/validării se bazează pe o evaluare documentată a riscurilor. Nu este acceptabilă calificarea/validarea retrospectivă. Datele care susțin studiile de calificare/validare, care au fost obținute din surse din afara programelor proprii ale producătorilor, pot fi utilizate cu condiția ca această abordare să fie justificată și să existe o asigurare adecvată a fiabilității lor pentru a sprijini calificarea/validarea preconizată.
- II.2. Activitățile de calificare și validare trebuie să ia în considerare ciclul de viață al echipamentelor, instalațiilor, utilităților, sistemelor și al produselor medicinale veterinare relevante.
- II.3. Orice modificări planificate ale echipamentelor, instalațiilor, utilităților, sistemelor sau procesului de fabricație care ar putea afecta calitatea produsului medicinal veterinar se documentează în mod oficial și se evaluează impactul lor asupra statutului validat sau a strategiei de control validate.
- II.4. Activitățile de calificare și validare se efectuează numai de către personal instruit corespunzător, care urmează procedurile aprobate, inclusiv în ceea ce privește raportarea. Trebuie să existe o supraveghere adecvată pe parcursul întregului ciclu de viață al validării.
- II.5. Elementele esențiale ale programului de calificare și validare a locului trebuie să fie clar definite și documentate într-un plan standard de validare sau într-un document echivalent, care – ca cerință minimă – trebuie să includă sau să se refere la următoarele elemente:
- (a) metoda generală de calificare și validare aplicată de producător;
 - (b) structura organizatorică, inclusiv rolurile și responsabilitățile pentru activitățile de calificare și validare;
 - (c) un rezumat al echipamentelor, instalațiilor, utilităților, sistemelor, proceselor de fabricație de la fața locului și al statutului lor de calificare/validare;
 - (d) strategia pentru punerea în aplicare a modificărilor („controlul modificărilor”) și gestionarea abaterilor în vederea calificării și validării;
 - (e) orientări privind elaborarea criteriilor de acceptare;
 - (f) trimiteri la documente care susțin/înregistrează calificarea și validarea;
 - (g) strategia/planul de calificare și validare pentru echipamente, instalații, utilități, sisteme sau procese, inclusiv recalificarea, după caz.
- II.6. Pentru activitățile de calificare și validare se utilizează o abordare de gestionare a riscurilor în materie de calitate. Dacă este necesar, având în vedere îmbunătățirea cunoștințelor dobândite pe parcursul ciclului de viață, evaluările riscurilor se repetă. Se documentează modul în care evaluările riscurilor sunt utilizate pentru a sprijini activitățile de calificare și validare.
- II.7. În activitatea de calificare și validare se includ controale corespunzătoare pentru a se asigura integritatea tuturor datelor obținute.

III. DOCUMENTAȚIE

- III.1. Toate documentele generate în timpul calificării și validării trebuie să fie aprobate și autorizate de către personalul corespunzător, astfel cum este definit în sistemul de calitate farmaceutică.
- III.2. Interrelația dintre documentele din cadrul proiectelor de calificare/validare complexe trebuie să fie clar definită.
- III.3. Se elaborează protocoale de calificare/validare care definesc sistemele, atributele și parametrii critici, precum și criteriile de acceptare asociate.
- III.4. Documentele de calificare pot fi combinate, după caz, de exemplu, calificarea instalării și calificarea operațională.
- III.5. În cazul în care protocoalele de calificare/validare și alte documente sunt furnizate de o parte terță care furnizează servicii de validare, personalul corespunzător de la locul de fabricație trebuie să confirme, înainte de aprobare, caracterul adecvat și conformitatea acestora cu procedurile interne. Protocoalele vânzătorului pot fi completate cu documente/protocoale de testare suplimentare înainte de utilizare.
- III.6. Orice modificare semnificativă a protocolului aprobat în timpul execuției (de exemplu, criteriile de acceptare, parametrii de funcționare etc.) se documentează ca abatere și se justifică din punct de vedere științific.
- III.7. Rezultatele care nu îndeplinesc criteriile de acceptare predefinite se înregistrează ca abatere și se investighează complet. Implicațiile pentru statutul de calificare/validare trebuie să fie discutate în raport.
- III.8. Revizuirea și concluziile calificării/validării se raportează, iar rezultatele obținute se rezumă în raport cu criteriile de acceptare. Orice modificare ulterioară a criteriilor de acceptare se justifică din punct de vedere științific și se formulează o recomandare finală cu privire la rezultatul calificării/validării.
- III.9. Personalul responsabil relevant trebuie să autorizeze o versiune oficială pentru următoarea etapă a procesului de calificare/validare, fie ca parte a aprobării raportului de calificare/validare, fie ca document de sinteză separat. Aprobarea condiționată pentru a trece la următoarea etapă de calificare/validare poate fi acordată în cazul în care anumite criterii de acceptare sau abateri nu au fost pe deplin abordate și există o evaluare documentată care susține că nu există niciun impact semnificativ asupra activității următoare.

IV. ETAPE DE CALIFICARE PENTRU ECHIPAMENTE, INSTALAȚII, UTILITĂȚI ȘI SISTEME

- IV.1. Activitățile de calificare trebuie să ia în considerare toate etapele, de la elaborarea inițială a specificației cerințelor utilizatorilor până la utilizarea finală a echipamentului, a instalației, a utilității sau a sistemului. În timp ce etapele/criteriile specifice trebuie adaptate la caracteristicile specifice ale proiectului, etapele principale și unele criterii care pot fi incluse în fiecare etapă sunt indicate în secțiunile IV.2-IV.7 în scopuri orientative.

IV.2. **Specificația cerințelor utilizatorilor**

Specificațiile pentru echipamente, instalații, utilități sau sisteme se definesc într-o specificație a cerințelor utilizatorilor sau într-un document de specificații funcționale. Elementele esențiale ale calității trebuie să fie integrate în această etapă și orice riscuri trebuie să fie reduse la un nivel acceptabil. Specificația cerințelor utilizatorilor este un punct de referință pe parcursul întregului ciclu de viață al validării.

IV.3. **Calificarea proiectului**

Calificarea proiectului este verificarea documentată a faptului că proiectul propus al echipamentelor, instalațiilor, utilităților sau sistemelor este adecvat scopului preconizat. Prin calificarea proiectului, conformitatea proiectului cu bunele practici de fabricație trebuie să fie, de asemenea, demonstrată și documentată. Cerințele prevăzute în specificația cerințelor utilizatorilor se verifică în timpul calificării proiectului.

IV.4. **Test de acceptanță în fabrică/test de acceptanță la fața locului**

După caz, echipamentele pot fi evaluate la sediul vânzătorului, înainte de livrare. Acest procedeu poate fi deosebit de relevant în cazul tehnologiilor noi sau complexe.

Înainte de instalare, se confirmă că echipamentele respectă specificația cerințelor utilizatorilor/specificația funcțională la sediul vânzătorului, dacă este cazul.

În cazul în care este adecvat și justificat, examinarea documentației și unele teste pot fi efectuate ca parte a testului de acceptanță în fabrică sau în alte etape, fără a fi necesară repetarea acestora la fața locului ca parte a calificării instalării sau a calificării operaționale, cu condiția să se demonstreze că funcționalitatea nu este afectată de transport și instalare.

Testul de acceptanță în fabrică poate fi completat cu efectuarea unui test de acceptanță la fața locului după primirea echipamentelor la locul de fabricație.

IV.5. **Calificarea instalării**

Calificarea instalării este verificarea documentată a faptului că echipamentele, instalațiile, utilitățile sau sistemele, astfel cum au fost instalate sau modificate, respectă proiectul aprobat și recomandările producătorului.

Calificarea instalării trebuie să includă, dar nu se limitează la:

- (a) verificarea instalării corecte a componentelor, instrumentelor, echipamentelor, țevelor și serviciilor în raport cu schițele și specificațiile tehnice;
- (b) verificarea instalării corecte în raport cu criteriile predefinite;
- (c) colectarea și compilarea instrucțiunilor de utilizare și de lucru ale furnizorului și ale cerințelor privind întreținerea;
- (d) calibrarea instrumentelor;
- (e) verificarea materialelor de construcție.

IV.6. **Calificarea operațională**

Calificarea operațională este verificarea documentată a faptului că echipamentele, instalațiile, utilitățile sau sistemele, astfel cum au fost instalate sau modificate, funcționează astfel cum s-a preconizat în toate intervalele de funcționare prevăzute. În timp ce calificarea operațională urmează, de obicei, calificării instalării, în funcție de complexitatea echipamentelor, se poate efectua o calificare combinată pentru instalare/operare.

Calificarea operațională trebuie să includă, dar nu se limitează la:

- teste care au fost elaborate pe baza cunoștințelor privind procesele, sistemele și echipamentele pentru a se asigura că sistemul funcționează astfel cum a fost proiectat;
- teste de confirmare a limitelor superioare și inferioare de funcționare, inclusiv în condițiile cele mai nefavorabile.

IV.7. **Calificarea performanței**

Calificarea performanței este verificarea documentată a faptului că echipamentele, instalațiile, utilitățile sau sistemele pot funcționa în mod eficace și reproductibil pe baza specificațiilor aprobate și a procesului de fabricație aprobat. Deși această etapă are loc, în general, după finalizarea cu succes a instalării și a calificării operaționale, în unele cazuri poate fi adecvat ca aceasta să fie efectuată împreună cu calificarea operațională sau cu validarea procesului.

Calificarea performanței trebuie să includă teste, utilizând materiale de producție, înlocuitori calificați sau un produs simulat despre care s-a demonstrat că are un comportament echivalent în condiții normale de funcționare, cu loturi având cele mai nefavorabile dimensiuni. Frecvența prelevării de probe utilizată pentru confirmarea controlului procesului se justifică.

Testele trebuie să vizeze intervalul de funcționare al procesului preconizat, cu excepția cazului în care sunt disponibile dovezi documentate din etapele de dezvoltare care confirmă intervalele operaționale.

Alte cerințe

- IV.8. Calitatea aburului, a apei, a aerului și a altor gaze se confirmă după instalare, în conformitate cu abordarea menționată mai sus. Perioada și amplitudinea calificării trebuie să țină seama în mod corespunzător de variațiile sezoniere (dacă este cazul) și de utilizarea preconizată a utilității.
- IV.9. Se efectuează o evaluare a riscurilor în cazurile în care poate exista un contact direct cu produsul [de exemplu, sisteme de încălzire, ventilație și aer condiționat (HVAC)] sau un contact indirect (de exemplu, prin schimbătoare de căldură) pentru a atenua orice risc de defecțiune.
- IV.10. Calificarea echipamentelor utilizate pentru ambalarea primară se efectuează la intervalele minime și maxime de funcționare definite pentru parametri critici ai procesului, cum ar fi temperatura, viteza mașinii și presiunea de sigilare.

V. RECALIFICARE

- V.1. Echipamentele, instalațiile, utilitățile și sistemele se reevaluează cu o frecvență corespunzătoare pentru a se confirma că rămân adecvate pentru operațiunile preconizate.
- V.2. Necesitatea recalificării (de exemplu, în urma modificărilor aduse echipamentelor/sistemelor) se evaluează pe baza principiilor de gestionare a riscurilor în materie de calitate.

VI. VALIDAREA PROCESULUI

VI.1. **Cerințe generale**

- VI.1.1. Validarea procesului este dovada documentată că procesul, executat în cadrul parametrilor stabiliți, se poate derula în mod eficace și reproductibil pentru a produce un produs medicinal veterinar în conformitate cu specificațiile și atributele în materie de calitate necesare și în conformitate cu termenii autorizației de comercializare.
- VI.1.2. Prin validarea procesului se demonstrează că toate atributele în materie de calitate și parametrii procesului care sunt importanți pentru asigurarea calității necesare a produsului pot fi respectați în mod consecvent de proces. Clasificarea parametrilor procesului și a atributelor în materie de calitate ca fiind critice sau necritice se efectuează ținând seama de cunoștințele disponibile despre produs și proces⁽¹⁾ și pe baza unei evaluări a riscurilor; ea se documentează în mod corespunzător.
- VI.1.3. Înainte de introducerea pe piață a produselor medicinale veterinare, se demonstrează că procesele de fabricație sunt capabile să asigure o producție constantă a unui produs la calitatea necesară și în conformitate cu cerințele stabilite în autorizația de comercializare. Nu este acceptabilă validarea retrospectivă.
- VI.1.4. Validarea procesului pentru produsele noi trebuie să vizeze toate concentrațiile comercializate preconizate și locurile de fabricare. Eșantionarea extremelor poate fi justificată pentru produsele noi pe baza unei cunoașteri aprofundate a procesului din etapa de dezvoltare, împreună cu un program continuu și adecvat de verificare.
- VI.1.5. În ceea ce privește validarea procesului produselor care sunt transferate de la o unitate la alta sau în cadrul aceleiași unități, numărul de loturi de validare poate fi redus prin utilizarea eșantionării extremelor. Această abordare se justifică din punct de vedere științific pe baza cunoștințelor existente referitoare la produs. Dacă există justificare, pentru diversele concentrații, dimensiuni ale loturilor și dimensiuni ale ambalajelor/tipuri de recipiente se poate utiliza, în plus, eșantionarea extremelor.
- VI.1.6. Loturile utilizate pentru validarea procesului trebuie să aibă, de obicei, aceeași dimensiune ca loturile la scară comercială preconizate; utilizarea oricăror alte dimensiuni ale loturilor se justifică în mod corespunzător.

⁽¹⁾ Cunoașterea adecvată a procesului este deosebit de relevantă în cazul în care se utilizează conceptul de zonă optimă de operare, precum și pentru dezvoltarea oricăror modele matematice.

VI.1.7. Echipamentele, instalațiile, utilitățile și sistemele utilizate pentru validarea procesului trebuie să fie calificate. În plus, metodele de testare utilizate pentru validarea procesului se validează pentru utilizarea preconizată.

VI.1.8. Loturile de validare pot fi introduse pe piață numai dacă acest aspect este prestabilit și cu condiția ca ele să respecte bunele practici de fabricație (inclusiv criteriile de acceptare a validării sau criteriile de verificare continuă a procesului) și termenii autorizației de comercializare.

VI.2. Validarea tradițională a procesului

VI.2.1. În cadrul așa-numitei abordări tradiționale, o serie de loturi de produs finit sunt fabricate în condiții de rutină pentru a confirma reproductibilitatea.

VI.2.2. Deși, în general, se consideră acceptabil faptul că un număr minim de trei loturi consecutive fabricate în condiții de rutină pot constitui o validare a procesului, numărul de loturi utilizate pentru validarea procesului se justifică pe baza unei evaluări a riscurilor care ia în considerare complexitatea procesului și variabilitatea rezultatelor procesului, precum și alți factori relevanți.

Un număr alternativ de loturi poate fi justificat, luând în considerare dacă se utilizează metode standard de fabricație și dacă produse sau procese similare sunt deja fabricate/utilizate la fața locului. Poate fi necesar ca un exercițiu inițial de validare cu trei loturi să fie completat cu date suplimentare obținute de la loturi ulterioare, ca parte a unui exercițiu de verificare continuă a proceselor.

VI.2.3. Se elaborează un protocol de validare a procesului care definește parametri critici ai procesului (și anume parametri procesului a căror variabilitate are un impact asupra atributelor critice de calitate și care, prin urmare, trebuie să fie monitorizați sau controlați pentru a asigura calitatea dorită a produsului), atributele critice de calitate (și anume caracteristicile fizice, chimice, biologice sau microbiologice care trebuie controlate pentru a asigura calitatea dorită a produsului) și criteriile de acceptare asociate, bazate pe date privind dezvoltarea sau pe cunoștințe privind procesul.

VI.2.4. Protocoalele de validare a procesului trebuie să includă următoarele, dar fără a se limita la ele:

- (a) o scurtă descriere a procesului și o trimitere la respectiva evidență a lotului;
- (b) funcții și responsabilități;
- (c) un rezumat al atributelor critice de calitate care trebuie să fie investigate;
- (d) un rezumat al parametrilor critici ai procesului și al limitelor asociate acestora;
- (e) un rezumat al altor atribute și parametri (necritici) care trebuie să fie investigați sau monitorizați în timpul activității de validare, precum și motivele includerii lor;
- (f) o listă a echipamentelor/instalațiilor care urmează să fie utilizate (inclusiv echipamentele de măsurare/monitorizare/înregistrare), împreună cu starea de calibrare;
- (g) o listă a metodelor analitice și a validării metodei, după caz;
- (h) controalele propuse ale proceselor, cu criterii de acceptare și motivul (motivele) pentru care este selectat fiecare control al proceselor;
- (i) teste suplimentare care trebuie efectuate, cu criterii de acceptare;
- (j) planul de prelevare de probe și motivele care stau la baza acestuia;
- (k) metode de înregistrare și evaluare a rezultatelor;
- (l) procesul de eliberare și certificare a loturilor (dacă este cazul).

VI.3. Verificarea continuă a procesului

VI.3.1. Verificarea continuă a procesului poate fi utilizată ca alternativă la validarea tradițională a procesului pentru produsele dezvoltate în cadrul unei abordări a calității din faza de proiectare, în cazul în care s-a stabilit din punct de vedere științific în timpul fazei de dezvoltare că strategia de control stabilită oferă un grad mare de asigurare a calității produsului.

VI.3.2. Se definește metoda prin care se va verifica procesul. Trebuie să existe o strategie de control bazată pe știință pentru atributele necesare pentru materialele afluențe, atributele critice în materie de calitate și parametri critici ai procesului. Strategia de control se evaluează periodic. Tehnologia analitică a procesului și controlul statistic multivariat al procesului pot fi utilizate ca instrumente.

VI.3.3. Numărul de loturi necesare pentru a demonstra că procesul este capabil să livreze în mod consecvent un produs la calitatea dorită și în conformitate cu termenii autorizației de comercializare se stabilește de la caz la caz, având în vedere particularitățile produsului și aplicând principiile de gestionare a riscurilor în materie de calitate.

VI.4. **Abordarea hibridă**

VI.4.1. O abordare hibridă între abordarea tradițională și verificarea continuă a procesului poate fi utilizată atunci când există un volum substanțial de cunoștințe despre produs și proces obținute din experiența de fabricație și din datele istorice privind loturile.

VI.4.2. Această abordare poate fi utilizată, în plus, pentru orice activități de validare după modificări sau în timpul verificării regulate a procesului, chiar dacă produsul a fost validat inițial printr-o abordare tradițională.

VI.5. **Verificarea regulată a procesului pe parcursul ciclului de viață**

VI.5.1. Verificarea regulată a procesului (cunoscută și sub denumirea de verificare continuată a procesului) este dovada documentată că procesul de fabricație este capabil să asigure o producție consecventă a unui produs la calitatea necesară și în conformitate cu cerințele stabilite în autorizația de comercializare. Verificarea regulată a procesului este aplicabilă indiferent de abordarea aplicată pentru validarea procesului (tradițională, continuă sau hibridă).

VI.5.2. Amplitudinea și frecvența verificării regulate a procesului se revizuiesc periodic în funcție de nivelul de înțelegere a procesului și de performanța procesului.

VI.5.3. Verificarea regulată a procesului se efectuează pe baza unui protocol aprobat sau a unor documente echivalente și se întocmește un raport pentru documentarea rezultatelor obținute. Instrumentele statistice se utilizează, după caz, pentru a susține concluziile.

VI.5.4. Verificarea regulată a procesului se utilizează pe parcursul întregului ciclu de viață al produsului pentru a sprijini statutul validat al produsului, ținând seama de rezultatul evaluării calității produsului. În plus, se iau în considerare modificările progresive în timp și se evaluează necesitatea unor acțiuni suplimentare, de exemplu, eșantionarea avansată.

VI.6. **Validarea simultană**

VI.6.1. În circumstanțe excepționale, atunci când există un raport beneficiu-risc puternic favorabil pentru animalul tratat, poate fi acceptabil să nu se finalizeze un program de validare înainte de începerea producției de rutină și se poate utiliza validarea concomitentă. Cu toate acestea, decizia de a efectua validarea simultană trebuie să fie justificată, documentată și aprobată de către personalul autorizat.

VI.6.2. În cazul în care a fost adoptată o abordare de validare simultană, trebuie să existe date suficiente care să susțină concluzia potrivit căreia un anumit lot de produse este uniform și îndeplinește criteriile de acceptare definite. Rezultatele și concluziile se documentează în mod oficial și se pun la dispoziția persoanei calificate înainte de certificarea lotului.

VII. VALIDAREA METODELOR DE TESTARE

- VII.1. Metodele analitice utilizate pentru fabricarea sau controlul produselor medicinale veterinare (inclusiv cele care susțin validarea și calificarea) trebuie să fie validate. Validarea trebuie să demonstreze caracterul adecvat al metodelor analitice pentru scopul preconizat.
- VII.2. Procedurile analitice, care fie sunt descrise în Farmacopeea Europeană sau farmacopeea unui stat membru, fie sunt legate de o monografie specifică unui produs și efectuate în conformitate cu monografia, sunt considerate, în general, validate. În astfel de cazuri, se verifică dacă testul validat este adecvat scopului preconizat.
- VII.3. În cazul în care se efectuează testarea microbiană a produsului, metoda se validează pentru a confirma că produsul nu influențează prelevarea microorganismelor.
- VII.4. În cazul în care se efectuează testarea microbiană a suprafețelor din camerele curate, metoda de testare se validează pentru a confirma că utilizarea agenților de igienizare nu influențează prelevarea microorganismelor.

VIII. VALIDAREA CURĂȚĂRII

- VIII.1. Validarea curățării este dovada documentată că o anumită procedură de curățare îndepărtează în mod reproductibil contaminanții, reziduurile din produsul anterior și agenții de curățare până la valori situate sub un prag predefinit. Validarea curățării este necesară pentru a confirma eficacitatea procedurilor de curățare pentru toate echipamentele care intră în contact cu produsul.
- VIII.2. Se pot utiliza agenți de simulare (și anume materiale care se aseamănă foarte mult cu caracteristicile specifice ale produsului relevant), cu condiția ca această utilizare să fie justificată din punct de vedere științific.
- VIII.3. Validarea curățării pentru tipuri similare de echipamente poate fi grupată, cu condiția ca aceasta să fie justificată în mod corespunzător.
- VIII.4. Deși verificarea vizuală a curățeniei face parte din criteriile de acceptare pentru validarea curățării, acest criteriu în sine nu este, în general, suficient. În plus, curățarea repetată și retestarea până la obținerea unor rezultate acceptabile privind reziduurile nu sunt considerate o abordare acceptabilă.
- VIII.5. Este recunoscut faptul că validarea curățării poate necesita o anumită perioadă de timp și că, în astfel de cazuri, este necesară verificarea ^(?) după fiecare lot până la finalizarea validării. Atunci când se pune în aplicare această abordare, trebuie să existe suficiente date rezultate din verificare pentru a susține concluzia potrivit căreia echipamentele sunt curate și disponibile pentru utilizare ulterioară.
- VIII.6. În cadrul validării se ține seama de nivelul de automatizare al procesului de curățare. În cazul în care se utilizează un proces automat, se validează intervalul normal de funcționare specificat al utilităților și echipamentelor.
- VIII.7. Se efectuează o evaluare pentru a determina factorii variabili care influențează eficacitatea și performanța procedurii de curățare (de exemplu, operatorii, nivelul de detaliu al procedurilor, cum ar fi timpii de clătire etc.) Dacă au fost identificați factori variabili, cele mai nefavorabile situații se utilizează ca bază pentru studiile de validare a curățării.

(?) În sensul prezentei anexe, „verificarea curățării” înseamnă colectarea de evidențe prin analiză chimică după fiecare lot/campanie pentru a demonstra că reziduurile produsului sau agenților de curățare anteriori au fost reduse sub limita maximă stabilită științific.

- VIII.8. Limitele pentru reportarea reziduurilor de produs se bazează pe o evaluare toxicologică ⁽³⁾. Justificarea limitelor selectate se documentează într-o evaluare a riscurilor care trebuie să includă toate referințele justificative. În plus, se stabilesc limite pentru îndepărtarea agenților de curățare utilizați. Criteriile de acceptare trebuie să ia în considerare potențialul efect cumulativ al mai multor echipamente utilizate. Cu toate acestea, sunt posibile următoarele adaptări:
- (a) Se cunoaște faptul că macromoleculele și peptidele terapeutice se degradează și se denaturează atunci când sunt expuse la valori extreme ale pH-ului și/sau la căldură și pot deveni inactive din punct de vedere farmacologic. Prin urmare, este posibil ca o evaluare toxicologică să nu fie aplicabilă în aceste circumstanțe;
 - (b) dacă nu este posibil să se efectueze teste pentru a depista reziduuri specifice de produs, pot fi selectați alți parametri reprezentativi, de exemplu carbonul organic total (COT) și conductivitatea.
- VIII.9. Riscul determinat de contaminarea microbiană și cu endotoxine trebuie să fie luat în considerare la elaborarea protocoalelor de validare a curățării.
- VIII.10. Se ține seama de influența intervalului de timp dintre fabricare și curățare, precum și de intervalul de timp dintre curățare și utilizare, pentru a defini timpii de menținere pentru murdărie și curățenie pentru procesul de curățare.
- VIII.11. În cazul în care se realizează fabricarea în campanie, se ia în considerare impactul asupra ușurinței curățării la sfârșitul campaniei, iar durata maximă a unei campanii (în timp și/sau în număr de loturi) trebuie să reprezinte baza pentru exercițiile de validare a curățării.
- VIII.12. În cazul în care se utilizează ca model de validare a curățării o abordare bazată pe cel mai nereușit produs, se furnizează o justificare științifică pentru selectarea celui mai nereușit produs și se evaluează impactul noilor produse. Criteriile pentru determinarea celui mai nefavorabil caz pot include solubilitatea, capacitatea de curățare, toxicitatea și potența.
- VIII.13. Protocoalele de validare a curățării trebuie să precizeze sau să facă trimitere la locurile de unde urmează să se colecteze probe și la justificarea alegerii acestor locuri și să definească criteriile de acceptare.
- VIII.14. Prelevarea de probe se poate efectua prin tamponare, clătire sau prin alte mijloace, în funcție de echipamentele de producție. Materialele de prelevare de probe și metoda aplicată trebuie să nu influențeze rezultatul. Trebuie să se demonstrează că prelevarea este posibilă din toate materialele care intră în contact cu produsul din care au fost prelevate probe și prezente în echipamente prin intermediul metodelor de prelevare utilizate.
- VIII.15. Procedura de curățare se efectuează de un număr corespunzător de ori pe baza unei evaluări a riscurilor și trebuie să îndeplinească criteriile de acceptare pentru a se dovedi că metoda de curățare este validată.
- VIII.16. În cazul în care un proces de curățare este ineficace sau nu este adecvat pentru anumite echipamente, se utilizează echipamente dedicate sau alte măsuri adecvate.
- VIII.17. În cazul în care se efectuează curățarea manuală a echipamentelor, eficacitatea procesului manual se confirmă cu o frecvență justificată.

⁽³⁾ A se vedea Ghidul EMA privind stabilirea limitelor de expunere bazate pe starea de sănătate pentru utilizarea în identificarea riscurilor în fabricarea diferitelor produse medicinale în instalații comune.

ANEXA VI

MODEL PENTRU DOSARUL STANDARD AL UNITĂȚII

Nota 1: Dosarul standard al unității se referă la activitățile farmaceutice desfășurate la o anumită unitate. În cazul în care într-o unitate se desfășoară doar o parte dintr-un proces de fabricație, dosarul standard al unității se referă numai la astfel de operațiuni (de exemplu, analiză, ambalare).

Nota 2: Dosarul standard al unității trebuie să conțină informații adecvate, dar, în măsura posibilului, să nu depășească 25 – 30 de pagini, plus appendice. Documentul trebuie să fie lizibil atunci când este imprimat pe foi de hârtie A4.

Nota 3: Dosarul standard al unității se actualizează și trebuie să fie reprezentativ pentru activitățile curente. Dosarul standard al unității trebuie să aibă un număr de ediție, data la care intră în vigoare și data până la care trebuie revizuit. Fiecare appendice poate avea o dată de intrare în vigoare individuală și poate face obiectul unei date de revizuire specifice.

1. INFORMAȚII GENERALE PRIVIND PRODUCĂTORUL**1.1. Date de contact privind producătorul**

- Denumirea și adresa oficială a producătorului.
- Denumirea și adresa efectivă a locurilor, a clădirilor și a unităților de producție situate într-un loc.
- Datele de contact ale producătorului, inclusiv numărul de telefon al personalului care trebuie contactat în caz de defecte sau de rechemări ale produselor (acest număr trebuie să fie întotdeauna funcțional, inclusiv în afara programului de lucru).
- Numărul de identificare al locului, utilizând un sistem de geolocalizare, cum ar fi Galileo sau GPS. În plus, Serviciul de gestionare a organizației (SGO) ⁽¹⁾ este obligatoriu pentru transmițerile în SEE.

1.2. Activități de producție farmaceutică autorizate ale locului

- Copia unei autorizații de fabricație valabile eliberate de autoritatea competentă relevantă trebuie să fie redată ca appendicele 1. Alternativ, se poate face trimitere la baza de date EudraGMDP (dacă este cazul). În cazurile în care autoritatea competentă relevantă nu a eliberat o autorizație de fabricație, acest aspect trebuie explicat.
- Scurtă descriere a fabricării, a controlului, a stocării, a importului, a exportului, a transportului sau a altor activități autorizate de autoritatea (autoritățile) competentă (competente) relevantă (relevante), inclusiv de autoritățile străine, cu referire la formele/activitățile farmaceutice autorizate, respectiv, în cazul în care ele nu sunt acoperite de autorizația de fabricație.
- În appendicele 2 se furnizează o listă cu tipurile de produse fabricate în locul respectiv, în cazul în care nu sunt acoperite de appendicele 1 sau de înregistrarea EudraGMDP.
- Lista inspecțiilor BPF în locul respectiv efectuate în ultimii cinci ani, inclusiv datele și denumirea/țara autorității competente care a efectuat inspecția.
- O copie a certificatului BPF în vigoare sau, alternativ, o trimitere la baza de date EudraGMDP se furnizează ca appendicele 3.

1.3. Orice alte activități de fabricație desfășurate în locul respectiv

- Descrierea activităților nefarmaceutice în locul respectiv, dacă este cazul.

⁽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. SISTEMUL PRODUCĂTORULUI DE MANAGEMENT AL CALITĂȚII

2.1. Sistemul producătorului de management al calității

- Scurtă descriere a sistemelor de management al calității gestionate de întreprindere și trimiterea la standardele utilizate.
- Responsabilități legate de menținerea sistemului în materie de calitate, inclusiv pentru conducerea superioară.
- Informații privind activitățile pentru care locul este acreditat și certificat, inclusiv datele și conținutul acreditărilor și numele organismelor de acreditare.

2.2. Procedura de eliberare a produselor finite

- Descrierea detaliată a cerințelor de calificare (educație și experiență profesională) ale persoanei (persoanelor) autorizate/persoanei (persoanelor) calificate responsabile cu certificarea loturilor și cu procedurile de eliberare.
- Descrierea generală a certificării loturilor și a procedurii de eliberare.
- Scurtă descriere a procesului de eliberare a loturilor, inclusiv sarcinile specifice ale persoanei autorizate/persoanei calificate și măsurile de asigurare a respectării autorizației de comercializare (după caz).
- Acordurile dintre persoanele autorizate/persoanele calificate atunci când sunt implicate mai multe persoane autorizate/persoane calificate.
- Declarație din care să reiasă dacă strategia de control utilizează tehnologie analitică a procesului (PAT) sau eliberarea în timp real sau eliberarea parametrică.

2.3. Gestionarea furnizorilor și a contractanților

- Un scurt rezumat al lanțului de aprovizionare și al programului de audit extern.
- Scurtă descriere a sistemului de calificare a contractanților, a producătorilor de substanțe active și a altor furnizori de materii critice.
- Măsuri pentru a se asigura că produsele fabricate sunt conforme cu orientările privind EST (encefalopatia spongiformă transmisibilă), după caz.
- Măsuri de abordare a cazurilor în care sunt suspectate sau identificate produse contrafăcute/falsificate, produse în vrac (și anume tablete neambalate), principii active sau excipienți.
- Utilizarea asistenței științifice, analitice sau a altor tipuri de asistență tehnică externă în legătură cu activitățile de producție sau de control.
- Lista producătorilor și laboratoarelor contractuale, inclusiv adresele și informațiile de contact relevante, precum și diagramele lanțurilor de aprovizionare pentru activitățile externalizate de producție și de control al calității (de exemplu, sterilizarea materialului de ambalare primară pentru procesele aseptice, testarea materiilor prime de start etc.) se furnizează în apendicele 4.
- Scurtă prezentare generală a repartizării responsabilităților între beneficiarul contractului și acceptantul contractului în ceea ce privește respectarea autorizației de comercializare (în cazul în care nu este inclusă la punctul 2.2).

2.4. Gestionarea riscurilor în materie de calitate

- Scurtă descriere a metodologiilor de gestionare a riscurilor în materie de calitate utilizate de producător.
- Domeniul de aplicare și obiectivul gestionării riscurilor în materie de calitate, inclusiv o scurtă descriere a tuturor activităților desfășurate la nivel corporativ și a celor desfășurate la nivel local. Se menționează orice aplicare a sistemului de gestionare a riscurilor în materie de calitate pentru a evita întreruperile aprovizionării legate de probleme de fabricație.

2.5. Evaluări ale calității produselor

- Scurtă descriere a metodologiilor utilizate.

3. PERSONAL

- În apendicele 5 se furnizează o organigramă care trebuie să arate aranjamentele privind posturile/titlurile aferente managementului calității, producției și controlului calității, inclusiv conducerea superioară și persoana (persoanele) calificată (calificate).
- Numărul de angajați implicați în managementul calității, producție, controlul calității și, respectiv, depozitare.

4. SEDII ȘI ECHIPAMENTE

4.1. Sedii

- Scurtă descriere a fabricii, inclusiv dimensiunea locului și lista clădirilor. În cazul în care producția pentru diferite se realizează în diferite clădiri din cadrul locului, clădirile trebuie să fie enumerate, iar piețele de destinație identificate (dacă nu sunt identificate la punctul 1.1).
- Plan simplu sau descriere a zonelor de producție cu indicarea scării (nu sunt necesare desene de arhitectură sau de inginerie).
- În apendicele 6 se furnizează scheme și diagrame ale zonelor de producție, care trebuie să arate clasificarea încăperilor și diferențele de presiune dintre zonele adiacente și să indice activitățile de producție (de exemplu, combinarea, umplerea, depozitarea, ambalarea etc.) din încăperi.
- Scheme ale depozitelor și ale zonelor de depozitare trebuie să fie prevăzute ca parte a apendicelui 6, cu indicarea zonelor speciale pentru depozitarea și manipularea materialelor foarte toxice, periculoase și sensibilizante, dacă este cazul.
- Scurtă descriere a condițiilor specifice de depozitare, dacă este cazul, cu excepția cazului în care ele sunt deja indicate în schițe.

4.1.1. Scurtă descriere a sistemelor de încălzire, ventilație și aer condiționat (HVAC):

- Principii pentru definirea alimentării cu aer, a temperaturii, a umidității, a diferențelor de presiune și a ratelor schimbului de aer, politica de recirculare a aerului (%).

4.1.2. Scurtă descriere a sistemelor de apă:

- Referințe privind calitatea apei produse.
- Desenele schematice ale sistemelor trebuie să fie furnizate în apendicele 7.

4.1.3. Scurtă descriere a altor utilități relevante, cum ar fi abur, aer comprimat, azot etc.

4.2. Echipamente

4.2.1. Lista principalelor echipamente de laborator de producție și control, cu identificarea echipamentelor critice, trebuie să fie prezentată în apendicele 8.

4.2.2. Curățarea și igienizarea:

- Scurtă descriere a metodelor de curățare și de igienizare a suprafețelor care intră în contact cu produsul (de exemplu, curățare manuală, curățare automată la fața locului etc.).

4.2.3. Sisteme computerizate critice pentru BPF:

- Descrierea sistemelor computerizate critice pentru BPF (cu excepția controlerelor logice programabile specifice echipamentelor).

5. DOCUMENTAȚIE

- Scurtă descriere a sistemului de documentare (electronic, manual).
- După caz, se furnizează o listă a tipurilor de documente/evidențe stocate sau arhivate în afara locului (inclusiv date de farmacovigilență, după caz), precum și numele și adresa locului de stocare și o estimare a timpului necesar pentru extragerea documentelor din arhiva din afara locului.

6. PRODUCȚIE

6.1. Tipul de produse⁽²⁾:

- Tipul de produse fabricate, inclusiv o listă a formelor farmaceutice.
- Substanțe toxice sau periculoase manipulate (de exemplu, cu activitate farmacologică puternică și/sau cu proprietăți de sensibilizare).
- Tipuri de produse fabricate într-o instalație dedicată sau în cadrul unei campanii, dacă este cazul.
- Tehnologia analitică a procesului utilizată, dacă este cazul: declarație generală privind tehnologia relevantă și sistemele computerizate asociate.

6.2. Validarea procesului:

- Scurtă descriere a politicii generale pentru validarea procesului.
- Scurtă descriere a politicii de reprocesare sau de rereluare.

6.3. Gestionarea și depozitarea materialelor

- Scurtă descriere a modalităților de manipulare a materialelor utilizate în producție, inclusiv a materialelor de ambalare, a produselor în vrac și a produselor finite. Prelevarea de probe, plasarea în carantină, eliberarea și depozitarea trebuie să fie, de asemenea, abordate.
- Scurtă descriere a modalităților de manipulare a materialelor și a produselor respinse.

7. CONTROLUL CALITĂȚII (CC)

- Scurtă descriere a activităților de control al calității desfășurate în cadrul locului în ceea ce privește testarea fizică, chimică, microbiologică și biologică.

8. TRANSPORT, RECLAMAȚII, DEFECTE ALE PRODUSELOR ȘI RECHEMĂRI

8.1. Modalități de transport (în funcție de rolul producătorului):

- Tipuri (deținători de licențe de comerț cu ridicata, deținători de licențe de fabricație etc.) și locații (UE/SEE, SUA etc.) ale întreprinderilor către care sunt expediate produsele din locul respectiv.
- Descrierea sistemului utilizat pentru a verifica dacă fiecare client/destinatar are dreptul legal de a primi produsele de la producător.
- Scurtă descriere a sistemului de asigurare a unor condiții de mediu adecvate în timpul tranzitului, de exemplu monitorizarea/controlul temperaturii.
- Modalitățile de distribuție a produselor și metodele prin care se menține trasabilitatea produselor.
- Măsuri luate pentru a preveni intrarea produselor producătorilor în lanțul de aprovizionare ilegal.

⁽²⁾ Se acceptă trimiteri încrucișate la informațiile furnizate în apendicele 1 sau 2.

8.2. Reclamații, defecte ale produselor și rechemări

- Scurtă descriere a sistemului de tratare a reclamațiilor, a defectelor produselor și a rechemărilor.

9. AUTOINSPECȚII

- Scurtă descriere a sistemului de autoinspecție, cu accent pe criteriile utilizate pentru selectarea zonelor care urmează să fie vizate în timpul inspecțiilor planificate, modalitățile practice și activitățile de monitorizare.

Apendice

- Apendicele 1: Copie a autorizației de fabricație valabilă.
 - Apendicele 2: Lista formelor farmaceutice fabricate, inclusiv denumirile INN sau denumirea comună (după caz) a substanțelor active utilizate.
 - Apendicele 3: Copie a unui certificat BPF valabil.
 - Apendicele 4: Lista producătorilor contractuali și a laboratoarelor, inclusiv adresele și informațiile de contact, precum și diagrame ale lanțurilor de aprovizionare pentru aceste activități externalizate.
 - Apendicele 5: Organigrame.
 - Apendicele 6: Schițele zonelor de producție, inclusiv fluxurile de materiale și de personal și diagramele generale ale proceselor de fabricație pentru fiecare tip de produs (formă farmaceutică), precum și schițele depozitelor și ale zonelor de depozitare.
 - Apendicele 7: Desene schematiche ale sistemelor de apă.
 - Apendicele 8: Lista principalelor echipamente de producție și de laborator.
-

ANEXA VII

UTILIZAREA RADIAȚIILOR IONIZANTE LA FABRICAREA PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE

I. GENERALITĂȚI

Cerințele stabilite în prezenta anexă se aplică utilizării radiațiilor ionizante la fabricarea produselor medicinale veterinare. Cerințele specifice stabilite în prezenta anexă se aplică numai procesului de producere a radiațiilor ionizante, alte aspecte ale procesului de fabricație trebuie să respecte cerințele stabilite în prezentul regulament, după caz.

Doza de radiații necesară care trebuie aplicată, inclusiv limitele relevante, trebuie să fie prevăzută în autorizația de comercializare.

II. SEDII

Sediile trebuie să fie proiectate și exploatate pentru a separa recipientele iradiate de recipientele neiradiate, astfel încât să se evite contaminarea încrucișată a lor. În cazul în care materialele sunt manipulate în recipiente de iradiere închise, este posibil să nu fie necesară separarea materialelor destinate utilizării în producția de produse medicinale de alte tipuri de materiale, cu condiția să nu existe riscul ca primele să fie contaminate de cele din urmă. Trebuie să fie exclusă orice posibilitate de contaminare a produselor cu radionuclizi de la sursă.

III. ECHIPAMENTE

III.1. Dozimetre

III.1.1. Dozimetrele utilizate se calibrează în conformitate cu standardele relevante. Perioada de valabilitate a calibrării se documentează în scris, cu o justificare adecvată și se respectă.

III.1.2. Același instrument se utilizează în mod normal pentru a stabili curba de calibrare a dozimetrelor și pentru a măsura modificarea absorbției acestora după iradiere. În cazul în care se utilizează un instrument diferit, se stabilește absorbția absolută a fiecărui instrument.

III.1.3. În funcție de tipul de dozimetru utilizat, se ține seama în mod corespunzător de posibilele cauze ale inexactității, inclusiv de modificarea conținutului de umiditate, de modificarea temperaturii, de timpul scurs între iradiere și măsurare sau de debitul dozei.

III.1.4. Lungimea de undă a instrumentului utilizat pentru măsurarea modificării absorbției dozimetrelor și a instrumentului utilizat pentru măsurarea grosimii acestora trebuie să facă obiectul unor controale periodice ale calibrării la intervale stabilite în funcție de stabilitate, scop și utilizare.

III.2. Iradiatoare

III.2.1. Calificare

III.2.1.1. Trebuie să se demonstreze, printr-o documentație corespunzătoare, că iradiatoarele sunt capabile să funcționeze constant în limitele prestabilite atunci când sunt exploatate în conformitate cu specificațiile procesului. În acest context, limitele prestabilite sunt dozele maxime și minime proiectate pentru a fi absorbite de recipientul de iradiere. Trebuie să nu fie posibilă apariția unor variații în funcționarea iradiatorului care să genereze o doză pentru recipient în afara limitelor respective, fără cunoștința operatorului.

III.2.1.2. Atunci când are loc o modificare în cadrul procesului sau al iradiatorului care ar putea afecta distribuția dozei către recipientul de iradiere (de exemplu, schimbarea capsulelor sursă), se reevaluează dacă iradiatorul continuă să funcționeze constant în limitele prestabilite. Amploarea evaluării necesare depinde de amploarea modificării care a avut loc în iradiator sau în încărcătură.

III.2.2. *Iradiatoare cu raze gama*

III.2.2.1. Proiectare

Iradiatorul se proiectează ținând seama de faptul că doza absorbită primită de o anumită parte a unui recipient de iradiere în orice punct specific al iradiatorului poate fi afectată de următorii factori:

- activitatea și geometria sursei;
- distanța de la sursă la recipient;
- durata iradierii controlată de reglajul cronometrului sau de viteza conveierului;
- compoziția și densitatea materialului, inclusiv a altor produse, între sursă și o anumită parte a recipientului;
- traseul recipientelor printr-un iradiator continuu sau modelul de încărcare într-un iradiator discontinuu;
- numărul de cicluri de expunere.

III.2.2.2. Cartografierea dozelor

Rezultatele procedurii de cartografiere a dozelor indică dozele minime și maxime absorbite în produs și pe suprafața recipientului pentru un anumit set de parametri ai iradiatorului, densitatea produsului și modelul de încărcare.

Pentru procedura de cartografiere a dozelor se aplică următoarele elemente:

- (a) Iradiatorul se umple cu recipiente de iradiere umplute cu produse fictive sau cu un produs reprezentativ cu densitate uniformă. Dozimetrele se amplasează în minimum trei recipiente de iradiere încărcate care trec prin iradiator, înconjurate de recipiente similare sau de produse fictive. În cazul în care produsul nu este umplut uniform, dozimetrele se amplasează într-un număr mai mare de recipiente.
- (b) Poziționarea dozimetrelor depinde de dimensiunea recipientului de iradiere. De exemplu, pentru recipientele de până la $1 \times 1 \times 0,5$ m, ar putea fi adecvată o grilă tridimensională de 20 cm în tot recipientul, inclusiv suprafețele exterioare. În cazul în care pozițiile preconizate ale dozei minime și maxime se cunosc dintr-o caracterizare anterioară a performanței iradiatorului, unele dozimetre ar putea fi îndepărtate din regiunile cu doză medie și înlocuite pentru a forma o grilă de 10 cm în regiunile cu doză extremă.
- (c) În mod ideal, se utilizează dozimetrele de referință datorită preciziei lor mai mari. Dozimetrele de rutină sunt permise, dar se recomandă să se amplaseze dozimetre de referință lângă ele în pozițiile prevăzute pentru doza minimă și maximă și în poziția de monitorizare de rutină în fiecare dintre recipientele de iradiere duplicat. Valorile observate ale dozei vor avea o incertitudine aleatorie asociată care poate fi estimată din variațiile măsurărilor ulterioare.
- (d) Doza minimă observată, măsurată de dozimetrele de rutină, necesară pentru a se asigura că toate recipientele de iradiere primesc doza necesară minimă, se stabilește ținând seama de variabilitatea aleatorie a dozimetrelor de rutină utilizate.
- (e) Parametrii iradiatorului se mențin constanți, monitorizați și înregistrați în timpul cartografierii dozelor. Înregistrările, împreună cu rezultatele dozimetriei și toate celelalte înregistrări generate, se păstrează.

III.2.3. *Iradiatoare cu electroni*

III.2.3.1. Proiectare

Iradiatorul se proiectează ținând seama de faptul că doza absorbită primită de o anumită parte a unui produs iradiat în orice punct specific al iradiatorului poate fi afectată de următorii factori:

- caracteristicile fasciculului, care sunt: energia electronilor, curentul mediu al fasciculului, lățimea de scanare și uniformitatea scanării;
- viteza conveierului;

- compoziția și densitatea produsului;
- compoziția, densitatea și grosimea materialului între fereastra de ieșire și porțiunea specifică a produsului;
- fereastra de ieșire până la distanța recipientului.

III.2.3.2. Cartografierea dozelor

Rezultatele procedurii de cartografiere a dozelor indică dozele minime și maxime absorbite în produs și pe suprafața recipientului pentru un anumit set de parametri ai iradiatorului, densitatea produsului și modelul de încărcare.

Pentru procedura de cartografiere a dozelor, dozimetrele se amplasează între straturi de plăci absorbante omogene care alcătuiesc un produs fictiv sau între straturi de produse reprezentative cu densitate uniformă, astfel încât să se poată efectua cel puțin zece măsurători în intervalul maxim al electronilor. Se aplică, în plus, cerințele prevăzute în secțiunea III.2.2.2. literele (b)-(d).

IV. DOCUMENTAȚIE

- IV.1. Numărul de recipiente primite, iradiate și expediate se reconciliază reciproc și cu documentația aferentă. Orice discrepanță se raportează și se rezolvă.
- IV.2. Operatorul iradiatorului trebuie să certifice în scris gama de doze primite de fiecare recipient iradiat din cadrul unui lot sau al unei livrări.
- IV.3. Evidențele privind procesele și controalele pentru fiecare lot iradiat se verifică și se semnează de către o persoană responsabilă desemnată și se păstrează.
- IV.4. Documentația asociată validării/calificării iradiatorului se păstrează timp de un an de la data expirării sau timp de cel puțin cinci ani de la eliberarea ultimului produs procesat de iradiator, luându-se în considerare perioada cea mai lungă.

V. PROCESAREA

V.1. Generalități

- V.1.1. Recipientele de iradiere se ambalează în conformitate cu modelul (modelele) de încărcare specificat(e) în timpul validării.
- V.1.2. În timpul procesului, doza de radiații în recipientele de iradiere se monitorizează prin proceduri dozimetrice validate. Relația dintre doza respectivă și doza absorbită de produs în interiorul recipientului trebuie să fi fost stabilită în timpul validării procesului și ca parte a calificării iradiatorului.
- V.1.3. Indicatorii de iradiere se utilizează ca instrument de diferențiere a recipientelor iradiate de cele neiradiate. Cu toate acestea, ei nu pot fi utilizați ca mijloc de diferențiere unic și nici nu pot fi considerați ca fiind o indicație a unei procesări satisfăcătoare.
- V.1.4. Procesarea încărcăturilor mixte de recipiente în celula de iradiere se efectuează numai în cazul în care există dovezi care atestă că doza de radiații primită de recipientele individuale rămâne în limitele specificate.

V.1.5. În cazul în care doza de radiații necesară se obține – implicit – în timpul mai multor expuneri sau treceri, acest aspect se precizează ca parte a contractului, inclusiv detaliile relevante privind perioada de timp prestabilită. Întreruperile neplanificate în timpul iradierii, care prelungesc procesul de iradiere dincolo de specificațiile prevăzute în contract, trebuie să fie notificate beneficiarului contractului, care trebuie să aducă informațiile la cunoștința persoanei calificate.

V.1.6. Produsele neiradiate se separă în orice moment de produsele iradiate. Metodele de realizare a acestui obiectiv includ utilizarea indicatorilor de iradiere și proiectarea corespunzătoare a sediilor.

V.2. **Iradiatoare cu raze gama**

V.2.1. În cazul modurilor de procesare continuă ⁽¹⁾ se aplică următoarele:

- (a) dozimetrele se amplasează astfel încât cel puțin două să fie expuse în permanență la iradiere;
- (b) trebuie să existe o indicație pozitivă a poziției corecte a sursei și un dispozitiv de siguranță între poziția sursei și mișcarea conveierului. Viteza conveierului se monitorizează continuu și se înregistrează.

V.2.2. În cazul în sistemelor discontinue ⁽²⁾, se aplică următoarele:

- (a) cel puțin două dozimetre se expun în poziții legate de poziția dozei minime;
- (b) deplasarea sursei și timpii de expunere pentru fiecare lot se monitorizează și se înregistrează.

V.2.3. Pentru o anumită doză dorită, reglajul cronometrului sau viteza conveierului se ajustează pentru descompunerea sursei și adăugarea de surse. Perioada de valabilitate a reglajului sau a vitezei se înregistrează și se respectă.

V.3. **Iradiatoare cu fascicule de electroni**

V.3.1. Pe fiecare recipient se amplasează un dozimetru.

V.3.2. Trebuie să existe o înregistrare continuă a curentului mediu al fasciculului, a energiei electronice, a lățimii de scanare și a vitezei conveierului. Aceste variabile, altele decât viteza conveierului, se controlează în limitele predefinite stabilite în conformitate cu secțiunea III.2.1.

VI. **VALIDAREA PROCESULUI**

VI.1. Prin validarea procesului se demonstrează că administrarea dozei absorbite preconizate în produs va obține rezultatele preconizate.

VI.2. Validarea include cartografierea dozelor pentru a stabili distribuția dozei absorbite în recipientul de iradiere atunci când este umplut cu produs într-o configurație definită.

VI.3. Specificația procesului de iradiere trebuie să includă cel puțin următoarele:

- (a) detalii privind ambalajul produsului;
- (b) modelul (modelele) de încărcare a produsului în recipientul de iradiere. În cazul în care este permis un amestec de produse în recipientul de iradiere, se acordă o atenție deosebită pentru a nu exista o subdozare a produselor dense sau o acoperire a altor produse de către produsele dense. Fiecare configurație mixtă de produse se specifică și se validează;

⁽¹⁾ În sensul prezentei anexe, „mod de procesare continuă” înseamnă un tip de proces de iradiere în care un sistem automat transportă produsele în celula de iradiere, dincolo de sursa de radiații expusă, de-a lungul unei traiectorii definite și la o viteză corespunzătoare, și apoi în afara celulei.

⁽²⁾ În sensul prezentei anexe, „sistem discontinuu” înseamnă un tip de proces de iradiere în care produsul este amplasat în locuri fixe în jurul sursei de radiații și nu poate fi încărcat sau descărcat în timp ce sursa de radiații este expusă.

- (c) modelul de încărcare a recipientelor de iradiere în jurul sursei (sistem discontinuu) sau calea prin celulă (sistem continuu);
 - (d) limitele maxime și minime ale dozei absorbite în produs, precum și dozimetria de rutină asociată;
 - (e) limitele maxime și minime ale dozei absorbite în recipientul de iradiere și dozimetria de rutină asociată pentru monitorizarea acestei doze absorbite;
 - (f) alți parametri ai procesului, inclusiv debitul dozei, timpul maxim de expunere, numărul de expuneri etc.
- Atunci când iradierea este externalizată către un terț, elementele (d) și (e) trebuie să facă parte din contract.

VII. MONITORIZARE MICROBIOLOGICĂ

Monitorizarea microbiologică este responsabilitatea producătorului produsului medicinal veterinar. Monitorizarea mediului și monitorizarea biosarcinii înainte de iradiere pot fi necesare, astfel cum se specifică în autorizația de comercializare.

VIII. SUBCONTRACTARE

- VIII.1. Atunci când tratamentul prin iradiere este subcontractat, subcontractantul trebuie să dețină o autorizație de fabricație corespunzătoare.
- VIII.2. Producătorul produsului medicinal veterinar este responsabil pentru calitatea produsului, inclusiv pentru atingerea obiectivului de iradiere. Subcontractantul procesului de producere a radiațiilor trebuie să asigure faptul că doza de radiații cerută de producător este administrată recipientului de iradiere (și anume recipientului cel mai exterior în care sunt iradiate produsele).

ANEXA VIII

I. Model de confirmare a fabricației parțiale

[ANTETUL PRODUCĂTORULUI CARE A EFECTUAT ACTIVITATEA DE FABRICAȚIE]

1. Denumirea produsului și descrierea etapei de fabricație (de exemplu, comprimate de paracetamol, ambalare primară în blistere).
2. Numărul lotului.
3. Denumirea și adresa locului în care se efectuează fabricarea parțială.
4. Trimitere la acordul scris care detaliază responsabilitățile celor două părți (în conformitate cu articolul 43).
5. Declarație de confirmare:

Confirm prin prezenta că etapele de fabricație menționate în acordul scris menționat în secțiunea 4 s-au desfășurat în deplină conformitate cu cerințele privind bunele practici de fabricație aplicabile în UE și cu termenii descriși în acord astfel cum au fost consemnați de [beneficiarul contractului/producătorul care certifică și eliberează lotul].
6. Numele persoanei calificate care confirmă fabricarea parțială.
7. Semnătura persoanei calificate care confirmă fabricarea parțială.
8. Data semnării.

II. Model de certificat de eliberare a lotului

[ANTETUL PRODUCĂTORULUI CARE CERTIFICĂ ȘI ELIBEREAZĂ LOTUL]

1. Denumirea, concentrația/potența, forma farmaceutică și dimensiunea ambalajului (identice cu textul de pe ambalajul produsului finit).
2. Numărul lotului produsului finit.
3. Numele țării/țărilor de destinație a lotului, cel puțin atunci când se află pe teritoriul UE.
4. Declarație de certificare:

Certific prin prezenta că toate etapele de fabricație ale prezentului lot de produs finit au fost efectuate în deplină conformitate cu cerințele privind bunele practici de fabricație aplicabile în UE și cu cerințele autorizației de comercializare *[a se adăuga numai atunci când lotul este exportat: din țara/țările de destinație]*.
5. Numele persoanei calificate care certifică lotul.
6. Semnătura persoanei calificate care certifică lotul.
7. Data semnării.

ANEXA IX

TESTAREA ÎN TIMP REAL ÎN SCOP DE ELIBERARE ȘI ELIBERAREA PARAMETRICĂ

I. TESTAREA ÎN TIMP REAL ÎN SCOP DE ELIBERARE

- I.1. În cadrul unei abordări prin testare în timp real în scop de eliberare, o combinație de monitorizări și controale ale proceselor poate înlocui testarea produsului finit în contextul eliberării loturilor. Această abordare poate fi pusă în aplicare numai dacă este autorizată în autorizația de comercializare.
- I.2. La elaborarea strategiei de testare în timp real în scop de eliberare, se iau în considerare următoarele criterii minime:
- măsurarea și controlul în timp real propuse ale atributelor relevante ale materialelor intermediare și ale parametrilor procesului trebuie să fie elemente predictive exacte ale atributelor corespunzătoare ale produsului finit;
 - caracterul adecvat al combinației dintre atributele relevante ale materialelor evaluate și controalele procesului pentru a înlocui testarea produsului finit se demonstrează științific;
 - măsurătorile combinate ale procesului (parametrii procesului și atributele materialelor) și orice alte date de testare generate în timpul procesului de fabricație trebuie să ofere o bază solidă pentru decizia de eliberare a loturilor.
- I.3. O strategie de testare în timp real în scop de eliberare se integrează și se controlează în cadrul sistemului de calitate farmaceutică, în special în ceea ce privește:
- (a) personalul: punerea în aplicare a testării în timp real în scop de eliberare necesită contribuții din partea unei echipe multifuncționale/multidisciplinare cu experiență relevantă în domenii precum ingineria, analiza, modelarea chemometrică sau statistica;
 - (b) strategia de control: atunci când se efectuează testarea în timp real în scop de eliberare, este extrem de important să se asigure robustețea controalelor aplicate în timpul procesului de fabricație și caracterul adecvat al acestora pentru a asigura calitatea produsului și consecvența producției. Strategia de control se adaptează pe parcursul ciclului de viață în funcție de cunoștințele dobândite și în conformitate cu principiile de gestionare a riscurilor în materie de calitate;
 - (c) gestionarea modificărilor: cerințele prevăzute la articolul 26 alineatul (3) sunt deosebit de relevante atunci când se efectuează testarea în timp real în scop de eliberare;
 - (d) politica de validare și de calificare: calificarea și validarea metodelor analitice inline⁽¹⁾ și online⁽²⁾ sunt deosebit de relevante atunci când este pusă în aplicare testarea în timp real în scop de eliberare, în special atunci când se utilizează metode analitice avansate. Se acordă o atenție deosebită locului în care este amplasată sonda de prelevare în cadrul echipamentelor de fabricație;
 - (e) orice abatere sau defecțiune a procesului se investighează în detaliu și orice tendință negativă care indică o schimbare a stării de control a procesului, a echipamentelor sau a instalațiilor se monitorizează în mod corespunzător;
 - (f) învățarea continuă prin colectarea și analiza datelor pe parcursul ciclului de viață al unui produs este importantă. Producătorii trebuie să evalueze din punct de vedere științific datele (inclusiv tendințele în materie de date), pentru a evalua posibilitățile de îmbunătățire a calității și/sau a coerenței. Pentru punerea în aplicare a modificărilor se aplică articolul 26 alineatul (3).

(¹) Echipamentele de testare sunt integrate în linia tehnologică, unde analiza este pusă în aplicare în condițiile procesului. După măsurare, proba înaintază continuu de-a lungul fluxului. Aceasta a fost metoda inițială pentru analiza în timp real.

(²) Proba este extrasă din linia tehnologică într-un mod reprezentativ din punct de vedere statistic și introdusă în zona de măsurare. Condițiile de măsurare sunt similare cu cele ale liniei tehnologice. După măsurare, proba poate fi drenată ca deșeu sau introdusă înapoi în linia tehnologică.

I.4. Atunci când testarea în timp real în scop de eliberare a fost aprobată în autorizația de comercializare, această abordare se utilizează în mod obișnuit pentru eliberarea loturilor și nu poate fi înlocuită cu testarea produsului finit (cu excepția cazului în care termenii autorizației de comercializare sunt modificați). În cazul în care rezultatele testării în timp real în scop de eliberare sunt necorespunzătoare sau tind să fie necorespunzătoare, se efectuează o investigație aprofundată. Rezultatele investigației trebuie să luate în considerare în mod corespunzător pentru luarea unei decizii privind eliberarea loturilor (eliberarea poate avea loc numai dacă se constată că produsul respectă termenii autorizației de comercializare și bunele practici de fabricație). Tendințele se monitorizează în mod corespunzător.

I.5. Atributele (de exemplu, uniformitatea conținutului) care sunt controlate indirect prin testarea aprobată în timp real în scop de eliberare trebuie să figureze în certificatul de analiză pentru loturi. Metoda aprobată pentru testarea produsului finit trebuie să fie menționată, iar rezultatele să fie marcate cu mențiunea „Conform dacă a fost testat”, împreună cu o notă de subsol: „Controlat prin testarea aprobată în timp real în scop de eliberare”.

II. ELIBERARE PARAMETRICĂ

II.1. Eliberarea parametrică pentru produsele sterilizate final este eliberarea unui lot pe baza unei revizui a parametrilor critici de control ai procesului, în loc să se bazeze pe testarea sterilității produsului finit. Se aplică cerințele prevăzute în anexa I privind sterilizarea finală.

II.2. Un test de sterilitate a produsului finit este limitat în ceea ce privește capacitatea sa de a detecta contaminarea, deoarece utilizează doar un număr mic de probe în raport cu dimensiunea globală a lotului și, în plus, deoarece mediile de cultură pot stimula doar creșterea anumitor microorganisme, dar nu a tuturor. Prin urmare, testarea sterilității produsului finit oferă doar posibilitatea de a detecta defecțiunile majore ale sistemului de asigurare a sterilității (și anume o defecțiune care duce la contaminarea unui număr mare de unități ale produsului sau care duce la contaminarea cu microorganisme specifice a căror creștere este susținută de mediul prescris). În schimb, datele obținute din controalele procesului (de exemplu, monitorizarea biosarcinii produsului înainte de sterilizare sau monitorizarea mediului) și prin monitorizarea parametrilor de sterilizare relevanți pot furniza informații mai precise și mai relevante pentru a sprijini asigurarea sterilității produsului.

II.3. Eliberarea parametrică poate fi aplicată numai produselor sterilizate în recipientul lor final utilizând fie căldură umedă, fie căldură uscată, fie radiații ionizante (eliberare dozimetrică), în conformitate cu cerințele din Farmacopeea Europeană. În plus, este necesar ca producătorul să aibă un istoric bun în ceea ce privește conformitatea cu bunele practici de fabricație și un program solid de asigurare a sterilității pentru a demonstra un control și o înțelegere consecvente ale procesului.

II.4. Programul de asigurare a sterilității trebuie să fie documentat și să includă cel puțin identificarea și monitorizarea parametrilor critici ai procesului, dezvoltarea ciclului sterilizatorului și validarea acestuia, validarea integrității recipientului/ambalajului, controlul biosarcinii, programul de monitorizare a mediului și aspectele relevante privind personalul, sediile, echipamentele și utilitățile.

II.5. Gestionarea riscurilor este un aspect esențial al eliberării parametrică și se concentrează pe reducerea factorilor care sporesc riscul de eșec de a asigura și a menține sterilitatea în fiecare unitate din fiecare lot. În cazul în care un produs sau un proces nou este luat în considerare pentru eliberarea parametrică, se efectuează o evaluare a riscurilor în cursul elaborării procesului, inclusiv o evaluare a datelor de producție de la produsele existente, dacă este cazul. Dacă se ia în considerare un produs sau un proces existent, evaluarea riscurilor trebuie să includă o evaluare a datelor istorice.

II.6. Personalul implicat în procesul de eliberare parametrică trebuie să aibă experiență în următoarele domenii: microbiologie, asigurarea sterilității, inginerie, producție și sterilizare. Calificările, experiența și formarea personalului implicat în eliberarea parametrică se documentează.

II.7. Orice modificare propusă care ar putea avea un impact asupra asigurării sterilității trebuie să fie tratată în conformitate cu articolul 26 alineatul (3) de către personal adecvat, calificat și cu experiență în asigurarea sterilității.

- II.8. Se elaborează un program de monitorizare înainte de sterilizare a biosarcinii produsului și a materialului de ambalare primară pentru a sprijini eliberarea parametrică. Monitorizarea se efectuează pentru fiecare lot, iar locurile de prelevare a probelor din unitățile umplute înainte de sterilizare trebuie să se bazeze pe scenariul cel mai pesimist și să fie reprezentative pentru lot. Orice organism depistat se identifică pentru a confirma că nu formează spori care ar putea fi mai rezistenți la procesul de sterilizare.
- II.9. Măsurarea adecvată a parametrilor critici ai procesului în timpul sterilizării este o cerință esențială într-un program de eliberare parametrică. Se specifică standardele utilizate pentru dispozitivele de măsurare a proceselor, iar calibrarea poate fi urmărită la standarde naționale sau internaționale.
- II.10. Parametrii critici ai procesului trebuie să fie stabiliți, definiți și supuși unei reevaluări periodice. Intervalele de funcționare se stabilesc pe baza procesului de sterilizare, a capacității procesului, a limitelor de toleranță la calibrare și a caracterului critic al parametrilor.
- II.11. Monitorizarea de rutină a sterilizatorului trebuie să demonstreze că, în fiecare ciclu, sunt îndeplinite condițiile validate necesare pentru realizarea procesului specificat. Procesele critice se monitorizează în mod specific în timpul fazei de sterilizare.
- II.12. Se ține o evidență a sterilizărilor care trebuie să includă toți parametrii critici ai procesului. Evidențele sterilizărilor se verifică în ceea ce privește conformitatea cu specificațiile de către cel puțin două sisteme independente. Aceste sisteme pot fi formate din două persoane sau dintr-un sistem informatic validat plus o persoană.
- II.13. După aprobarea eliberării parametrică ca parte a autorizației de comercializare, deciziile de eliberare sau de respingere a unui lot trebuie să se bazeze pe specificațiile aprobate și pe revizuirea datelor critice de control al procesului. Verificările de rutină ale sterilizatorului, modificările, abaterile, activitățile de întreținere neplanificate și planificate de rutină se înregistrează, se evaluează și se aprobă înainte de introducerea produselor pe piață. Nerespectarea specificațiilor pentru eliberarea parametrică nu poate fi anulată printr-un test de sterilitate.
-